

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
K. Kochsiek
E. Mutschler
J. Schölmerich
C. Unger

Ivabradin: Herzfrequenzsenkung bei Herzpatienten

Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms



CML: Dasatinib in der Erstlinientherapie wirksamer als Imatinib

PRIMA-Studie: Rituximab als Erhaltungstherapie bei follikulärem Lymphom

Pazopanib: Neuer Tyrosinkinasehemmer bei Nierenzellkarzinom

Roflumilast: PDE-4-Inhibition als neues therapeutisches Prinzip bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

28. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2010

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Clemens Unger, Freiburg

Individualisierung in der Krebstherapie 293

Vision oder bereits Realität?

Übersichten

Florian Custodis, Jan-C. Reil, Ulrich Laufs und Michael Böhm, Homburg/Saar

Herzfrequenzsenkung bei Herzpatienten – die Rolle von Ivabradin 294

Marc-Steffen Raab und Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms 305

Zertifizierte Fortbildung 317



Klinische Studie

Chronische myeloische Leukämie: Dasatinib in der Erstlinientherapie
wirksamer als Imatinib 319

PRIMA-Studie: Rituximab als Erhaltungstherapie bei Patienten mit
follikulärem Lymphom 320

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 322

Amyotrophe Lateralsklerose: Keine Besserung durch Lithium-Zusatztherapie –
Ipilimumab: Fortschritt für Patienten mit malignem Melanom? – Kopf-Hals-
Tumoren: Ermutigende Ergebnisse mit irreversiblen Tyrosinkinasehemmer
BIBW 2992

Therapiehinweise 325

Morbus Pompe: Behandlungserfolge mit Alglucosidase alfa bei der späten
Krankheitsform – NSCLC in operablen Stadien: Adjuvante Chemotherapie ver-
bessert 5-Jahres-Überleben

Kongresse, Symposien, Konferenzen 328

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom: FOLFIRINOX
verlängert Überleben auf über elf Monate – Onkologie: Pazopanib – neuer
Tyrosinkinasehemmer bei Nierenzellkarzinom – Catumaxomab: Besseres
Ansprechen bei immunologischer Reaktion – Chronisch obstruktive Lungen-
erkrankung: Roflumilast: PDE-4-Inhibition als neues therapeutisches Prinzip

Impressum 332

Individualisierung in der Krebstherapie

Vision oder bereits Realität?

Als vor etwa 50 Jahren die ersten Zytostatika entwickelt und klinisch eingesetzt wurden, hatte dies noch keine Bedeutung für die überwiegende Zahl der Patienten. In den 1980er Jahren waren die Erfahrungen mit diesen zytotoxischen Substanzen bereits erheblich profunder, trotzdem lagen die Fortschritte größtenteils im Bereich hämatologischer Neoplasien; akute Leukämien von Kindern und Erwachsenen beispielsweise konnten mit Chemotherapie geheilt werden. Dagegen waren die Fortschritte im Bereich der soliden Neoplasien weitaus bescheidener. Nimmt man den Hodenkrebs des jungen Mannes, der in den meisten Fällen auch im metastasierten Stadium heilbar ist, einmal aus, so sind die Ergebnisse insbesondere bei der medikamentösen Behandlung fortgeschrittener Tumoren meist schlicht frustrierend. Stellvertretend sei das Mammakarzinom genannt, das im metastasierten Stadium seit etwa 40 Jahren unverändert eine mittlere Überlebenszeit von etwa 22 Monaten aufweist, unabhängig von der Art der gewählten (Hoch-/Niedrigdosis-)Chemotherapie. Insbesondere die mangelnde Voraussagbarkeit eines klinischen Ansprechens bei der Verwendung zytotoxischer Therapien ist ein großer Nachteil, da Therapieversagen bei teils erheblichen Nebenwirkungen in Kauf genommen werden muss. Eine wohlthuende Ausnahme stellen die hormonellen Therapien des Mammakarzinoms bei positivem Rezeptorstatus dar. Hier wurden eine bessere Voraussagbarkeit des Ansprechens sowie eine bessere Therapieverträglichkeit erreicht. Seit den 1980er Jahren verbesserte sich aber auch zunehmend die Verfügbarkeit aussagekräftiger Analysemethoden und -ansätze (Genomik, Proteomik): Dies war Voraussetzung für die Suche nach neuen, gezielten, kausalen Behandlungsansätzen und entsprechenden Biomarkern. Imatinib, ein Inhibitor der ABL-Tyrosinkinase, hat die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie revolutioniert und wird möglicherweise die Stammzelltransplantation in dieser Indikation überflüssig machen.

Die Zukunft der onkologischen Arzneimitteltherapie heißt Individualisierung. Zielgerichtete Therapien können aber nur dann wirken, wenn die Tumorzellen gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff überhaupt empfindlich sind. Voraussetzung sind das Finden und die Bestimmung diagnostischer Marker. Der Nachweis des mutierten K-ras-Onkogens weist darauf hin, dass eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern – anders als bei Nachweis des K-ras-Wildtyps – wenig Erfolg versprechend ist. Der selektive ALK/cMet-Inhibitor Crizotinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, zeigte in den frühen klinischen Prüfungen beim nichtkleinzelligen Bronchi-alkarzinom (NSCLC) bemerkenswerte Wirksamkeit; interessanterweise liegt diese ALK-Mutation lediglich bei 4 bis 5% der NSCLC-Patienten vor. Die Entwicklung von dualen Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. BIBW 2992) zur Therapie von NSCLC, Mammakarzinom, kolorektalem Karzinom sowie Kopf-Hals-Tumoren setzt die Expression von EGFR und HER2 an den Tumorzellen voraus. BIBF 1120 hemmt drei Rezeptoren, die entscheidend an der Tumorangiogenese beteiligt sind. All diese beispielhaft genannten Entwicklungen werden die onkologischen Therapien verändern. Das kritische Auswählen von Therapien, die wahrscheinlich wirksam sind, hilft, „Trial and Error“ zu vermeiden, Patienten vor langwierigen und unsinnigen Therapien zu schützen und ihnen damit unnötige Toxizität zu ersparen.

Was ist die Perspektive? Fortschritt ist evolutionär und nicht revolutionär. Neue Biomarker erlauben eine immer gezieltere Krebstherapie. Wir werden nie perfekte Medikamente haben, aber: Wir werden zunehmend bessere Medikamente haben.

Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Herzfrequenzsenkung bei Herzpatienten – die Rolle von Ivabradin

Florian Custodis, Jan-C. Reil, Ulrich Laufs und Michael Böhm, Homburg/Saar

Die Herzfrequenz basiert auf der spontanen Aktivität des Sinusknotens und wird entscheidend durch den Schrittmacherstrom $I(f)$ bestimmt. Durch den $I(f)$ -Kanal-Inhibitor Ivabradin (Procoralan®) kann die Herzfrequenz ohne Einfluss auf die kardiale Kontraktionskraft und ohne Blutdrucksenkung reduziert werden. Die Herzfrequenz stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor und – vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) – ein potenzielles therapeutisches Ziel dar. Klinische und experimentelle Arbeiten weisen darauf hin, dass die Herzfrequenz selbst, ohne andere Effekte autonomer Regulationsvorgänge, direkte Wirkungen auf strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Herz-Kreislauf-Systems, vor allem auf das Gefäßsystem, ausübt. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Ausmaß atherosklerotischer Gefäßläsionen. In verschiedenen klinischen Studien konnten eine antiischämische und antianginöse Wirkung von Ivabradin sowie eine Gleichwertigkeit von Ivabradin bei der symptomatischen Behandlung der stabilen KHK im Vergleich zu Betablockern und Calciumantagonisten gezeigt werden. Eine Kombinationsbehandlung mit Ivabradin und Betablockern ist sicher und bietet gegenüber einer reinen Beta-Rezeptorenblockade einen additiven symptomatischen Vorteil. Die Ergebnisse der BEAUTIFUL-Studie zeigen, dass eine Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie das Risiko für koronare Ereignisse erhöht. In der Gesamtstudienpopulation hatte Ivabradin keinen Effekt auf den primären klinischen Endpunkt. In der Subgruppe der KHK-Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute verbesserte Ivabradin jedoch die Prognose durch Reduktion der Klinikaufnahmen aufgrund eines Myokardinfarkts sowie der erforderlichen Revaskularisierungsmaßnahmen. Die Daten der SHIFT-Studie belegen den Stellenwert der Herzfrequenz als Risikofaktor und Therapieziel für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Zusätzlich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie reduzierte Ivabradin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Häufigkeit von Klinikeinweisungen aufgrund einer klinischen Verschlechterung und durch Herzinsuffizienz bedingter Todesfälle.

Arzneimitteltherapie 2010;28:294–304.

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird im Wesentlichen über Aktivitätsänderungen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems reguliert. Bei körperlicher Belastung kommt es durch Zunahme des Sympathikotonus, insbesondere aber durch Abnahme des Vagotonus zu einer Steigerung der Herzfrequenz. Eine Steigerung der Herzfrequenz stellt daher einen Mechanismus dar, mit dem das Herz-Kreislauf-System die kardiale Auswurfleistung einem gesteigerten Bedarf anpasst.

Die Herzfrequenz determiniert neben der myokardialen Wandspannung und der Kontraktilität die myokardiale Energetik und den myokardialen Sauerstoffverbrauch (MVO_2). Sie ist maßgeblich am Herzminutenvolumen beteiligt (Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz). Eine Zunahme des Herzminutenvolumens erfolgt in erster Linie durch Steigerung der Herzfrequenz. Unter physiologi-

schen Bedingungen besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Herzkraft (Bowditch-Effekt), umgekehrt wirkt eine Abnahme der Frequenz negativ inotrop. Durch die positive Kraft-Frequenz-Beziehung kommt es bei steigender Herzfrequenz zu einem Anstieg der Kontraktionskraft.

Der Blutfluss in den Koronararterien wird durch den Druck-Gradienten zwischen diastolischem Aortendruck und rechtsatrialem Druck und die Dauer der Diastole bestimmt. Beide Faktoren, sowohl der Druckgradient als auch die Dauer der Diastole, sind Bestandteile des diastolischen Druck-Zeit-Integrals, das die wesentliche treibende Kraft für den koronaren Blutfluss darstellt [1]. Die Koronardurchblutung erfolgt phasisch in Abhängigkeit vom Herzzyklus.

Dr. med. Florian Custodis, Dr. med. Jan Reil, Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar, E-Mail: florian.custodis@uks.eu

Diese Diskontinuität beruht einerseits auf dem systolischen Anstieg und dem diastolischen Abfall des Myokarddrucks, die sich auf den Strömungswiderstand in den myokardialen Gefäßen auswirken, und andererseits auf den rhythmischen Änderungen des Aortendrucks, die den Strömungsantrieb beeinflussen. Aufgrund des hohen extravasalen (myokardialen) Drucks während der Systole werden vor allem endokardial gelegene Koronararterien des linken Ventrikels systolisch komprimiert. Die myokardiale Blutversorgung ist somit weitgehend auf die Diastole beschränkt [2]. Eine Zunahme der Herzfrequenz führt zu einer überproportionalen Reduktion der Diastolendauer und damit zu einer Verminderung der Zeitspanne, in der der Herzmuskel (vor allem endokardial) durchblutet wird. Unter physiologischen Bedingungen wirkt sich dieser Nachteil nicht aus, da der größte Teil der Durchblutung zu Beginn der Diastole erfolgt und vor allem die autoregulatorische metabolische Vasodilatation der Koronargefäße die frequenzbedingte Verkürzung der diastolischen Durchblutung kompensiert [3]. Die pathophysiologische Bedeutung der Herzfrequenz kommt vor allem bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) zum Tragen, da sie beide Seiten der kardialen „Sauerstoffbalance“, sowohl den Sauerstoffbedarf als auch das Sauerstoffangebot, direkt beeinflusst. Bei der stenosierenden KHK kommt es durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und -angebot zu einer koronaren Insuffizienz und in der Folge zur Ischämie, die sich klinisch durch pektanginöse Beschwerden manifestiert. Bei Vorliegen hämodynamisch wirksamer Koronarstenosen ist die autoregulatorische Kapazität der koronaren Zirkulation weitgehend ausgereizt und daher nicht in der Lage, einen wesentlichen Mehrbedarf an Sauerstoff zu kompensieren. Unter diesen Bedingungen führt eine Steigerung der Herzfrequenz (oder präziser eine Reduktion der diastolischen Perfusionszeit) zu einer weiteren Kompromittierung der koronaren Durchblutung. In koronaren Gefäßabschnitten, in denen

relevant stenosierte Koronarien über Kollateralarterien mit nicht stenosierte Gefäßen verbunden sind, kommt es im Falle einer regionalen Myokardischämie zu einer typischen Umverteilung von Blut zugunsten des gesunden Gefäßabschnitts auf Kosten des ischämischen Areals (Steal-Phänomen). Die Auswirkungen eines solchen Steal-Phänomens werden durch eine akzelerierte Herzfrequenz zusätzlich aggraviert [4, 5] (Abb. 1). Experimentelle Untersuchungen an Schweinen ergaben, dass eine medikamentöse Reduktion der Herzfrequenz zu einer Redistribution von Blut in das ischämische Areal und damit zu einer Verminderung der Ischämie führt [6].

Neben klinischen Untersuchungen weisen zahlreiche experimentelle Arbeiten darauf hin, dass die Herzfrequenz selbst, ohne andere Effekte autonomer Regulationsvorgänge, direkte Wirkungen auf strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Herz-Kreislauf-Systems, vor allem auf das Gefäßsystem, ausübt. Klinische Studien zeigen für Populationen kardiovaskulär gesunder Patienten einen relevanten Zusammenhang zwischen einer unter Ruhebedingungen erhöhten Herzfrequenz und inflammatorischen Markern wie CRP, Fibrinogen und Leukozyten [7, 8]. Daten des I-SEARCH-Registers (International survey evaluating microalbuminuria routinely by cardiologists in patients with hypertension) weisen eine erhöhte Herzfrequenz als positiven Marker für die Prävalenz einer Mikroalbuminurie bei Patienten mit arterieller Hypertonie aus [9]. Darüber hinaus steigert eine beschleunigte Ruhefrequenz (>80 Schläge/min) bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit das Risiko einer koronaren Plaqueruptur [10]. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Herzfrequenz eine Schlüsselrolle im Rahmen der Atherogenese spielt. So konnten Beere und Kollegen nachweisen, dass die Reduktion der Herzfrequenz durch Ablation des Sinusknotens bei Cholesterin-gefütterten Affen zu einer deutlichen Abnahme koronarer atherosklerotischer Plaques führt [11]. Eine medikamentöse Reduktion der Herzfrequenz durch den I(f)-Kanal-Inhibitor Ivabradin führt zu einer Verbesserung der Endothelfunktion bei Cholesterin-gefütterten ApoE(Apolipoprotein E)^{-/-}-Mäusen und verlangsamt die Entstehung atherosklerotischer Plaques [12, 13]. Darüber hinaus führt eine Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin bei ApoE^{-/-}-Mäusen auch zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Als wesentlicher zugrunde liegender Mechanismus konnte eine Verminderung von vaskulärem oxidativem Stress charakterisiert werden [12, 13].

Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz

In zahlreichen epidemiologischen und klinischen Studien der vergangenen Jahre zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz in Ruhe und der kardiovaskulären Sterblichkeit [14]. Dieser Zusammenhang besteht sowohl für Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil ohne etablierte kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für Patienten mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, nach Myokardinfarkt oder mit einer Herzinsuffizienz [15–21]. Die Herzfrequenz stellt demnach – entlang des kardiovaskulären Kontinuums (d. h. ausgehend vom kardiovaskulären Risikofaktor über

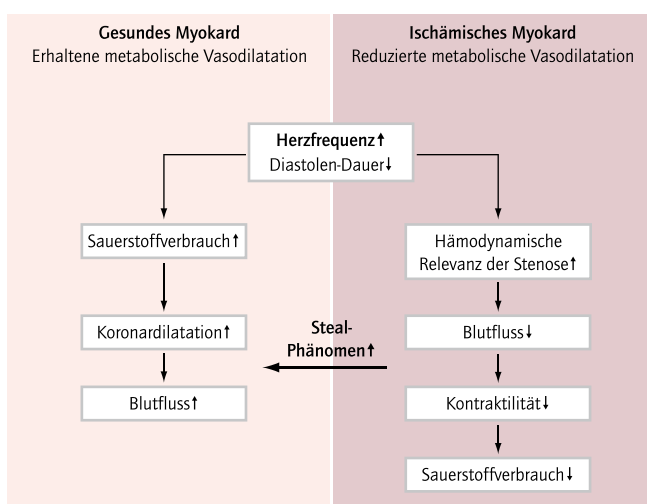


Abb. 1. Effekte erhöhter Herzfrequenz auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch und den koronaren Blutfluss in normal perfundiertem (gesundem) und ischämischem Myokard [mod. nach 5]. In koronaren Gefäßabschnitten, in denen relevant stenosierte Koronarien über Kollateralarterien mit nicht stenosierte Gefäßen verbunden sind, kommt es im Falle einer regionalen Myokardischämie zu einer typischen Umverteilung von Blut zugunsten des gesunden Gefäßabschnitts auf Kosten des ischämischen Areals (Steal-Phänomen).

Tab. 1. Empfehlungen zur Messung der Herzfrequenz [nach24]

- Mindestens 5 Minuten Ruhe vor der Messung
- Puls palpation in sitzender Position
- Mindestens 30 Sekunden Messdauer
- Mindestens zwei Messungen in Folge

den Myokardinfarkt bis hin zur chronischen Herzinsuffizienz – einen relevanten, unabhängigen Risikofaktor dar. In mehreren prospektiven klinischen Studien wurde ein prognostischer Nutzen einer medikamentösen Herzfrequenzreduktion durch eine Therapie mit Betablockern bei Patienten nach Myokardinfarkt oder mit einer Herzinsuffizienz nachgewiesen. Der Effekt einer Beta-Rezeptorenblockade ist hierbei unabhängig vom verwendeten Arzneistoff und besteht auch nach Adjustierung anderer Kovariablen und Wirkungsmechanismen [22].

Vor dem Hintergrund der epidemiologischen und klinischen Daten wird in den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen die Herzfrequenz als potenzieller kardiovaskulärer Risikofaktor berücksichtigt [23]. Die Messung der Herzfrequenz sollte nach den Empfehlungen der European Society of Hypertension (ESH) aus dem Jahr 2006 nach einer 5-minütigen Ruhephase durch Puls palpation in sitzender Position in zwei aufeinanderfolgende Messungen mit einer Messdauer von mindestens 30 Sekunden erfolgen (Tab. 1) [24].

Der Schrittmacherstrom I(f) als zentrale Determinante der Herzfrequenz

Unter physiologischen Gegebenheiten wird der Herzschlag durch die Schrittmacheraktivität des Sinusknotens initiiert. In Zellen des Sinusknotens werden repetitiv Aktionspotenziale generiert. Am Ende jedes Aktionspotenzials, in der sogenannten Phase 4, kommt es zu einer langsamen diastolischen Depolarisation. Wird ein Schwellenpotenzial erreicht, folgt erneut ein Aktionspotenzial. Neben den Calciumkanälen $I_{Ca,L}$ und $I_{Ca,T}$ und dem Kaliumkanal I_K ist der Schrittmacherstrom I(f) für die spontane diastolische Depolarisation verantwortlich. Der I(f)-Kanal ist ausschließlich während der Diastole geöffnet, während des Aktionspotenzials ist er geschlossen. I(f)-Kanäle sind Ionenkanäle, die erstmals 1979 von Brown und Mitarbeitern in Zellen des Sinusknotens beschrieben wurden [25]. Aufgrund der ungewöhnlichen Eigenschaften der Kanäle, speziell der Aktivierung durch Hyperpolarisation der Zellmembran (die meisten spannungsabhängigen Ionenkanäle öffnen sich bei Depolarisation), wurden sie mit „f“ für „funny“ bezeichnet. Darüber hinaus werden sie durch direkte Bindung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) (nicht durch Phosphorylierung der Kanäle) gesteuert und sind sowohl für Natrium als auch für Kalium durchlässig. Auf molekularer Ebene bestehen I(f)-Kanäle aus mehreren transmembranären Untereinheiten. Aufgrund ihrer grundlegenden Eigenschaften wurden diese Kanäle „HCN“ (hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated) genannt. Bis heute wurden vier HCN-Isoformen charakterisiert [26].

Eine Modulation der Herzfrequenz erfolgt sowohl beta-adrenerg vermittelt über den Sympathikus (Steigerung) als auch muskarinerg vermittelt über den Parasympathikus (Abnahme). Auf zellulärer Ebene basiert diese Frequenzmodulation im Wesentlichen auf einer Änderung der Größe des Schrittmacherstroms I(f). Catecholamine wie Noradrenalin stimulieren die Aktivität der Adenylatcyclase, was eine vermehrte Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat zur Folge hat. cAMP wirkt direkt auf den I(f)-Kanal und erleichtert dessen Öffnung, indem es den Bereich der Aktivierungsspannung zu positiveren Werten verlagert. Eine Hemmung der cAMP-Bildung durch Acetylcholin oder Adenosin führt zu einer Verschiebung der Aktivierungsspannung zu negativeren Werten, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer Öffnung der I(f)-Kanäle verringert [26].

Herzfrequenzreduktion durch I(f)-Kanal-Hemmung

Über eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Spiegels führen Betablocker indirekt zu einer Abnahme des Schrittmacherstroms I(f). Zu den spezifischen Inhibitoren des Schrittmacherkanals I(f) zählen Alinidin, Zatebradin, ZB-7288 und Ivabradin. Letzteres hat jedoch bislang als einziger I(f)-Kanal-Inhibitor Eingang in die klinische Therapie gefunden. Ivabradin hemmt I(f)-Kanäle dosisabhängig und tritt von der intrazellulären Seite in den Kanal ein. Es kann nur dann an den Kanal binden, wenn dieser geöffnet ist. Ivabradin weist eine hohe Selektivität für den I(f)-Kanal auf und vermindert primär die Anstiegssteilheit der diastolischen Depolarisation. Letztlich führt es zu einer reinen Frequenzmodulation und Reduktion der Schlagaktivität von Schrittmacherzellen des Sinusknotens, ohne die Dauer oder Morphologie des Aktionspotenzials zu verändern (Abb. 2). Dementsprechend hat Ivabradin keine negativ inotropen oder dromotropen Effekte und bewirkt keine Blutdrucksenkung [27].

Zugelassen ist Ivabradin (Procoralan®) zur symptomatischen Behandlung der chronischen Angina pectoris bei KHK-Patienten mit normalem Sinusrhythmus

- wenn Betablocker nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind und
- in Kombination mit einem Betablocker bei Patienten, die unter optimaler Betablocker-Dosis eine unzureichende Frequenzlimitation (> 60 Schläge/min) aufweisen.

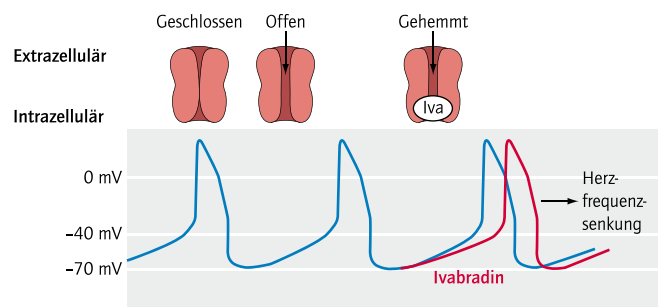


Abb. 2. Die Hemmung des I(f)-Kanals durch Ivabradin führt zu einer reinen Frequenzreduktion ohne Änderung der Morphologie des Aktionspotenzials [mod. nach 27]

Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Ivabradin

Zu Beginn einer Therapie mit Ivabradin wird eine Dosierung von 2-mal 5 mg pro Tag empfohlen (Ausgangsherzfrequenz $\geq 60/\text{min}$). Die Dosis kann nach etwa 3 Wochen, wenn die Ruheherzfrequenz weiterhin über 60/min liegt, auf 2-mal 7,5 mg pro Tag gesteigert werden.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 40%. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Der wesentliche Teil der Metabolisierung erfolgt in der Leber und im Darm über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4), wobei Ivabradin keinen hemmenden Einfluss auf das Enzym ausübt, so dass der Abbau anderer Arzneistoffe nicht beeinflusst wird. Die Ausscheidung erfolgt zu gleichen Teilen über Fäzes und Urin. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist bis zu einer Creatinin-Clearance $> 15 \text{ ml/min}$ keine Dosisanpassung erforderlich.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind visuelle Lichtphänomene, sogenannte *Phosphene*, also kurze Momente erhöhter Helligkeit im Sichtfeld, die sich durch Effekte von Ivabradin auf den Netzhautstrom $I(h)$ erklären lassen. In einer Studie verschwanden diese Sehveränderungen jedoch bei etwa 77% der betroffenen Patienten noch während der Therapie [28]. Als substanzspezifische unerwünschte Wirkung kann eine *Sinusbradycardie* auftreten. Da Ivabradin jedoch frequenzabhängig wirkt („use dependence“), mit stärkerer Frequenzreduktion bei hoher Sinusfrequenz, ist das Risiko für eine Bradykardie relativ niedrig. Schwere Bradykardien (< 40 Schläge/min) wurden in den bislang verfügbaren klinischen Untersuchungen nur selten beobachtet. Ivabradin hat keine Wirkung auf die AV-Überleitung oder die intraventrikuläre Leitung. Die QT-Zeit wird ebenfalls nur frequenzabhängig verändert, die frequenzkorrigierte QT-Zeit bleibt unbeeinflusst. Ivabradin hat keine blutdrucksenkende oder bronchoobstruktive Wirkung [29].

Herzfrequenzsenkung als Grundprinzip der Behandlung der stabilen Angina pectoris

Eine Herzfrequenzreduktion vermindert den myokardialen Sauerstoffbedarf und steigert die myokardiale Blutversorgung. Eine solche Optimierung der Beziehung zwischen Bedarf und Angebot ist ein grundlegendes Ziel bei der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Als Goldstandard für die medikamentöse Therapie der koronaren Herzerkrankung gelten bislang vor allem β_1 -selektive Betablocker, die durch eine Reduktion der Herzfrequenz sowie durch negativ inotrope Eigenschaften zu einer verbesserten Perfusion in poststenotischen Myokardanteilen führen [30]. Eine Beta-Rezeptorenblockade beinhaltet neben den positiven Effekten jedoch auch potenzielle Nachteile. So führen die negativ inotropen Wirkungen des Betablockers auch zu einer Verminderung der Kontraktilität und unter Belastung zu einer verlängerten Systolendauer auf Kosten einer verkürzten Diastole. Darüber hinaus haben Betablocker negativ lusitrope Eigenschaften, das heißt sie bewirken eine Reduktion der isovolumetrischen Relaxation, was zu einer Verminderung des koronaren Perfusionsdrucks führt. Als ein weiterer nachteiliger Effekt einer Beta-Rezeptorenblockade wird eine mögliche Demaskierung einer α -adrenergen koronaren Vasokonstriktion diskutiert [31]. Über die genannten Effekte hinaus haben Betablocker weitere unerwünschte Wirkungen (Auslösung einer Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion, prodiabetische Effekte, zentralnervöse Nebenwirkungen) die eine klinische Anwendung bei einer Vielzahl von Patienten einschränken. Gegenüber dem Prinzip der Beta-Rezeptorenblockade bietet eine Behandlung mit einem $I(f)$ -Kanal-Hemmer potenzielle Vorteile. Durch die selektive Wirkung am Sinusknoten induziert Ivabradin eine Frequenzreduktion und eine Verlängerung der Diastole, was im Gegensatz zum Betablocker jedoch nicht zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation und konsekutiv vermindertem koronarem Perfusionsdruck führt. Darüber hinaus induziert der $I(f)$ -Kanal-Inhibitor keine negativ inotropen Wirkungen, was insbesondere in Belastungsphasen zum Erhalt der linksventrikulären Inotropie beiträgt. Mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien lieferten den Nachweis einer antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin bei KHK-Patienten. Eine Studie von Borer und Kollegen hatte neben der Dosisfindung die Untersuchung der antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin im direkten Vergleich mit Placebo zum Ziel [28]. 360 Patienten mit dokumentierter stabiler Angina pectoris wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert und erhielten über 2 Wochen verblindet entweder Ivabradin (2-mal täglich 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) oder Placebo. Nach 2 Wochen folgte eine 2- bis 3-monatige (unverblindete) Behandlung mit 2-mal 10 mg Ivabradin. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zum Eintreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung und die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris im Belastungs-EKG. Während der doppelblinden Studienphase kam es in den drei mit Ivabradin behandelten Studiengruppen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter maximaler Belastung. Unter 5 und 10 mg Ivabradin war die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung signifikant gegenüber Placebo verlängert; die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris war unter allen Ivabradin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo verlängert, der Unterschied war allerdings nur unter zweimal 10 mg Ivabradin pro Tag signifikant. Die im Rahmen des doppelblinden Studienabschnitts erzielten Wirkungen zeigten sich gleichsinnig auch unter Open-Label-Bedingungen. Nach Absetzen der Studienmedikation ergaben sich keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen, wie es beispielsweise für Betablocker beschrieben ist. Im Rahmen der doppelblinden, randomisierten INITIATIVE-Studie (International trial on the treatment of angina with ivabradine vs. atenolol) wurde die antianginöse und antiischämische Effektivität von Ivabradin und dem Betablocker *Atenolol* verglichen [32]. Insgesamt 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden randomisiert einer 4-wöchigen Behandlung mit entweder 2-mal 5 mg Ivabradin oder 1-mal 50 mg Atenolol zugeteilt. Nachfolgend erhielten sie über einen Zeitraum von 12 Wochen eine höhere Ivabradin-Dosis (2-mal 7,5 mg oder 2-mal 10 mg) oder 1-mal 100 mg Atenolol. Nach 4 und 16 Behandlungswochen erfolgte ein

liger Effekt einer Beta-Rezeptorenblockade wird eine mögliche Demaskierung einer α -adrenergen koronaren Vasokonstriktion diskutiert [31]. Über die genannten Effekte hinaus haben Betablocker weitere unerwünschte Wirkungen (Auslösung einer Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion, prodiabetische Effekte, zentralnervöse Nebenwirkungen) die eine klinische Anwendung bei einer Vielzahl von Patienten einschränken. Gegenüber dem Prinzip der Beta-Rezeptorenblockade bietet eine Behandlung mit einem $I(f)$ -Kanal-Hemmer potenzielle Vorteile. Durch die selektive Wirkung am Sinusknoten induziert Ivabradin eine Frequenzreduktion und eine Verlängerung der Diastole, was im Gegensatz zum Betablocker jedoch nicht zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation und konsekutiv vermindertem koronarem Perfusionsdruck führt. Darüber hinaus induziert der $I(f)$ -Kanal-Inhibitor keine negativ inotropen Wirkungen, was insbesondere in Belastungsphasen zum Erhalt der linksventrikulären Inotropie beiträgt. Mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien lieferten den Nachweis einer antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin bei KHK-Patienten. Eine Studie von Borer und Kollegen hatte neben der Dosisfindung die Untersuchung der antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin im direkten Vergleich mit Placebo zum Ziel [28]. 360 Patienten mit dokumentierter stabiler Angina pectoris wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert und erhielten über 2 Wochen verblindet entweder Ivabradin (2-mal täglich 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) oder Placebo. Nach 2 Wochen folgte eine 2- bis 3-monatige (unverblindete) Behandlung mit 2-mal 10 mg Ivabradin. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zum Eintreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung und die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris im Belastungs-EKG. Während der doppelblinden Studienphase kam es in den drei mit Ivabradin behandelten Studiengruppen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter maximaler Belastung. Unter 5 und 10 mg Ivabradin war die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung signifikant gegenüber Placebo verlängert; die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris war unter allen Ivabradin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo verlängert, der Unterschied war allerdings nur unter zweimal 10 mg Ivabradin pro Tag signifikant. Die im Rahmen des doppelblinden Studienabschnitts erzielten Wirkungen zeigten sich gleichsinnig auch unter Open-Label-Bedingungen. Nach Absetzen der Studienmedikation ergaben sich keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen, wie es beispielsweise für Betablocker beschrieben ist. Im Rahmen der doppelblinden, randomisierten INITIATIVE-Studie (International trial on the treatment of angina with ivabradine vs. atenolol) wurde die antianginöse und antiischämische Effektivität von Ivabradin und dem Betablocker *Atenolol* verglichen [32]. Insgesamt 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden randomisiert einer 4-wöchigen Behandlung mit entweder 2-mal 5 mg Ivabradin oder 1-mal 50 mg Atenolol zugeteilt. Nachfolgend erhielten sie über einen Zeitraum von 12 Wochen eine höhere Ivabradin-Dosis (2-mal 7,5 mg oder 2-mal 10 mg) oder 1-mal 100 mg Atenolol. Nach 4 und 16 Behandlungswochen erfolgte ein

liger Effekt einer Beta-Rezeptorenblockade wird eine mögliche Demaskierung einer α -adrenergen koronaren Vasokonstriktion diskutiert [31]. Über die genannten Effekte hinaus haben Betablocker weitere unerwünschte Wirkungen (Auslösung einer Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion, prodiabetische Effekte, zentralnervöse Nebenwirkungen) die eine klinische Anwendung bei einer Vielzahl von Patienten einschränken. Gegenüber dem Prinzip der Beta-Rezeptorenblockade bietet eine Behandlung mit einem $I(f)$ -Kanal-Hemmer potenzielle Vorteile. Durch die selektive Wirkung am Sinusknoten induziert Ivabradin eine Frequenzreduktion und eine Verlängerung der Diastole, was im Gegensatz zum Betablocker jedoch nicht zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation und konsekutiv vermindertem koronarem Perfusionsdruck führt. Darüber hinaus induziert der $I(f)$ -Kanal-Inhibitor keine negativ inotropen Wirkungen, was insbesondere in Belastungsphasen zum Erhalt der linksventrikulären Inotropie beiträgt. Mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien lieferten den Nachweis einer antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin bei KHK-Patienten. Eine Studie von Borer und Kollegen hatte neben der Dosisfindung die Untersuchung der antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin im direkten Vergleich mit Placebo zum Ziel [28]. 360 Patienten mit dokumentierter stabiler Angina pectoris wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert und erhielten über 2 Wochen verblindet entweder Ivabradin (2-mal täglich 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) oder Placebo. Nach 2 Wochen folgte eine 2- bis 3-monatige (unverblindete) Behandlung mit 2-mal 10 mg Ivabradin. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zum Eintreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung und die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris im Belastungs-EKG. Während der doppelblinden Studienphase kam es in den drei mit Ivabradin behandelten Studiengruppen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter maximaler Belastung. Unter 5 und 10 mg Ivabradin war die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung signifikant gegenüber Placebo verlängert; die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris war unter allen Ivabradin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo verlängert, der Unterschied war allerdings nur unter zweimal 10 mg Ivabradin pro Tag signifikant. Die im Rahmen des doppelblinden Studienabschnitts erzielten Wirkungen zeigten sich gleichsinnig auch unter Open-Label-Bedingungen. Nach Absetzen der Studienmedikation ergaben sich keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen, wie es beispielsweise für Betablocker beschrieben ist. Im Rahmen der doppelblinden, randomisierten INITIATIVE-Studie (International trial on the treatment of angina with ivabradine vs. atenolol) wurde die antianginöse und antiischämische Effektivität von Ivabradin und dem Betablocker *Atenolol* verglichen [32]. Insgesamt 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden randomisiert einer 4-wöchigen Behandlung mit entweder 2-mal 5 mg Ivabradin oder 1-mal 50 mg Atenolol zugeteilt. Nachfolgend erhielten sie über einen Zeitraum von 12 Wochen eine höhere Ivabradin-Dosis (2-mal 7,5 mg oder 2-mal 10 mg) oder 1-mal 100 mg Atenolol. Nach 4 und 16 Behandlungswochen erfolgte ein

liger Effekt einer Beta-Rezeptorenblockade wird eine mögliche Demaskierung einer α -adrenergen koronaren Vasokonstriktion diskutiert [31]. Über die genannten Effekte hinaus haben Betablocker weitere unerwünschte Wirkungen (Auslösung einer Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion, prodiabetische Effekte, zentralnervöse Nebenwirkungen) die eine klinische Anwendung bei einer Vielzahl von Patienten einschränken. Gegenüber dem Prinzip der Beta-Rezeptorenblockade bietet eine Behandlung mit einem $I(f)$ -Kanal-Hemmer potenzielle Vorteile. Durch die selektive Wirkung am Sinusknoten induziert Ivabradin eine Frequenzreduktion und eine Verlängerung der Diastole, was im Gegensatz zum Betablocker jedoch nicht zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation und konsekutiv vermindertem koronarem Perfusionsdruck führt. Darüber hinaus induziert der $I(f)$ -Kanal-Inhibitor keine negativ inotropen Wirkungen, was insbesondere in Belastungsphasen zum Erhalt der linksventrikulären Inotropie beiträgt. Mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien lieferten den Nachweis einer antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin bei KHK-Patienten. Eine Studie von Borer und Kollegen hatte neben der Dosisfindung die Untersuchung der antiischämischen und antianginösen Wirkung von Ivabradin im direkten Vergleich mit Placebo zum Ziel [28]. 360 Patienten mit dokumentierter stabiler Angina pectoris wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert und erhielten über 2 Wochen verblindet entweder Ivabradin (2-mal täglich 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) oder Placebo. Nach 2 Wochen folgte eine 2- bis 3-monatige (unverblindete) Behandlung mit 2-mal 10 mg Ivabradin. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zum Eintreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung und die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris im Belastungs-EKG. Während der doppelblinden Studienphase kam es in den drei mit Ivabradin behandelten Studiengruppen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter maximaler Belastung. Unter 5 und 10 mg Ivabradin war die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung signifikant gegenüber Placebo verlängert; die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris war unter allen Ivabradin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo verlängert, der Unterschied war allerdings nur unter zweimal 10 mg Ivabradin pro Tag signifikant. Die im Rahmen des doppelblinden Studienabschnitts erzielten Wirkungen zeigten sich gleichsinnig auch unter Open-Label-Bedingungen. Nach Absetzen der Studienmedikation ergaben sich keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen, wie es beispielsweise für Betablocker beschrieben ist. Im Rahmen der doppelblinden, randomisierten INITIATIVE-Studie (International trial on the treatment of angina with ivabradine vs. atenolol) wurde die antianginöse und antiischämische Effektivität von Ivabradin und dem Betablocker *Atenolol* verglichen [32]. Insgesamt 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden randomisiert einer 4-wöchigen Behandlung mit entweder 2-mal 5 mg Ivabradin oder 1-mal 50 mg Atenolol zugeteilt. Nachfolgend erhielten sie über einen Zeitraum von 12 Wochen eine höhere Ivabradin-Dosis (2-mal 7,5 mg oder 2-mal 10 mg) oder 1-mal 100 mg Atenolol. Nach 4 und 16 Behandlungswochen erfolgte ein

Belastungstest mittels Laufbandergometrie. Primärer Studienendpunkt war die Änderung der Gesamtbelastungsdauer zum Zeitpunkt des Medikamenten-Talspiegels nach 16 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn. In dieser als Nicht-Unterlegenheitsstudie angelegten klinischen Untersuchung konnte Ivabradin die Herzfrequenz dosisabhängig in vergleichbarem Ausmaß senken wie Atenolol. Hinsichtlich der Belastungsdauer, der Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris und der Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung erwies sich Ivabradin Atenolol zu beiden Messzeitpunkten als gleichwertig und erfüllte die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit. In Bezug auf eine Reduktion der wöchentlichen Angina-Attacken waren 2-mal 7,5 mg und 2-mal 10 mg Ivabradin ebenso effektiv wie die Zieldosis des Betablockers.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten klinischen (Nicht-Unterlegenheits-)Studie wurde die antiischämische Wirkung von Ivabradin im Vergleich mit dem Calciumantagonisten *Amlodipin* untersucht [33]. 1 135 Patienten mit stabiler Angina pectoris erhielten 3 Monate lang 2-mal täglich 7,5 mg oder 10 mg Ivabradin oder 1-mal täglich 10 mg Amlodipin. Primärer klinischer Endpunkt war die Änderung der maximalen Belastungsdauer in der Fahrradergometrie zwischen Studieneinschluss und Studienende. In beiden Ivabradin-Gruppen konnte die Gesamtbelastungsdauer in einem mit der Amlodipin-Gruppe vergleichbaren Ausmaß verbessert werden ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit).

Nach dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Ivabradin bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit sowie der Gleichwertigkeit der Substanz im direkten Vergleich mit einem Betablocker und einem Calciumantagonisten wurde in der ASSOCIATE-Studie die Frage nach einem additiven Nutzen einer Ivabradin-Behandlung zusätzlich zu einer bestehenden Betablocker-Therapie untersucht [34]. In die doppelblinde Studie waren 889 Patienten mit stabiler Angina pectoris eingeschlossen, die mit täglich 50 mg *Atenolol* behandelt wurden. Die Patienten erhielten zusätzlich zum Betablocker täglich 2-mal 5 mg Ivabradin oder Placebo,

nach zwei Monaten wurde die Dosierung in der Ivabradin-Gruppe für weitere 2 Monate auf 2-mal 7,5 mg erhöht. Belastungstests mittels Laufbandergometrie erfolgten vor Beginn der Studie und nach 2 und 4 Monaten. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Belastungsdauer (Vergleich Studienbeginn vs. 4 Monate). In der Gruppe der mit Ivabradin behandelten Patienten stieg die Belastungsdauer um durchschnittlich 24,3 Sekunden ($\pm 65,3$ s), in der Placebo-Gruppe um 7,7 Sekunden ($\pm 63,8$ s; $p < 0,001$) (Abb. 3). Die Kombination aus Betablocker und I_f -Kanal-Inhibitor wurde insgesamt gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkung wurden Bradykardien angegeben (Ivabradin+Betablocker: 19 Patienten, Placebo+Betablocker: 2 Patienten). Bradykardien wurden auch als häufigster Grund für einen Studienabbruch genannt. Symptomatische Bradykardien traten allerdings nur bei 1,1 % der Patienten auf.

Frequenzreduktion bei KHK und linksventrikulärer Dysfunktion

Die BEAUTIFUL-Studie

Daten großer klinischer Studien belegen die Bedeutung der Herzfrequenz für die Prognose herzinsuffizienter Patienten sowie für Patienten nach einem Myokardinfarkt und zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit durch eine Beta-Rezeptorenblockade. In der klinischen Praxis lässt sich jedoch durch den alleinigen Einsatz eines Betablockers häufig keine ausreichende Frequenzreduktion erzielen. Eine Subgruppenanalyse der EPHEUS-Studie (Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study) ergab, dass bei einem überwiegenden Teil der Risikopatienten nach einem Myokardinfarkt trotz optimaler Betablocker-Therapie die Herzfrequenz nicht auf < 70 Schläge pro Minute gesenkt werden konnte [35]. Daten des Euro Heart Survey belegen zudem, dass mehr als 50 % der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung eine Ruheherzfrequenz von > 60 Schlägen pro Minute aufweisen [36]. Bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz ist es trotz einer vorsichtigen Dosistitration des Betablockers aufgrund limitierender Faktoren, wie zu niedriger Blutdruckwerte oder pulmonaler Funktionseinbußen, oft nicht möglich, die angestrebte Zieldosis zu erreichen. Vor diesem Hintergrund stellt die Möglichkeit einer additiven Frequenzlimitation durch Ivabradin, zusätzlich zur Beta-Rezeptorenblockade, einen neuen potenziellen Therapieansatz dar.

Die Rationale der BEAUTIFUL (Morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction)-Studie war die Frage, ob durch eine selektive Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin zusätzlich zur Standardtherapie Mortalität und Morbidität bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und begleitender linksventrikulärer Dysfunktion reduziert werden können.

Studiendesign

Es wurden 10917 Patienten mit dokumentierter stabiler KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF $< 40\%$) sowie einer Herzfrequenz von > 60 Schlägen pro Minute in die Studie eingeschlossen [37]. Nach Randomisierung erhielten 5479 Patienten Ivabradin und 5438 Patienten Pla-

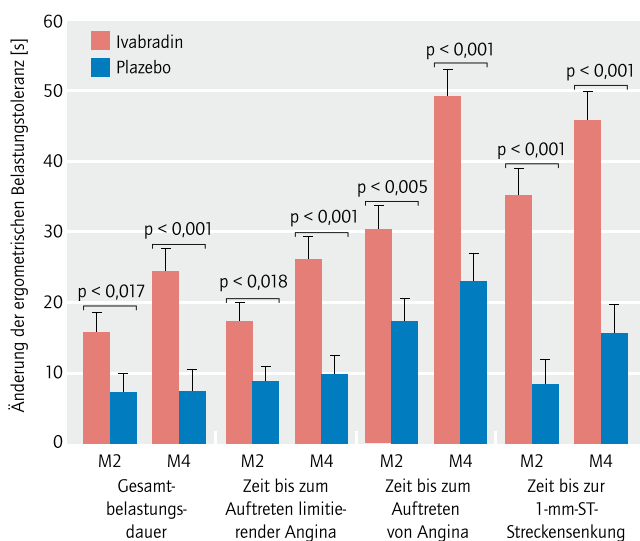


Abb. 3. Änderungen der ergometrischen Belastungstoleranz zwischen Studienbeginn und Monat 2 (M2) sowie zwischen Studienbeginn und Monat 4 (M4) nach Randomisierung in der ASSOCIATE-Studie [nach 34]

zebo, jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie. Die Anfangsdosis von Ivabradin betrug 2-mal 5 mg täglich; bei einer nach zwei Wochen persistierenden Ruhefrequenz von >60 Schlägen pro Minute wurde die Dosierung auf 2-mal 7,5 mg pro Tag erhöht. Gemäß Protokoll wurde bei einer Ruhefrequenz von <50 Schlägen pro Minute (unter 2-mal 5 mg Ivabradin pro Tag) die Therapie abgebrochen, auch wenn die Patienten asymptomatisch waren. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 19 Monate.

Der *primäre Studienendpunkt* setzte sich aus kardiovaskulärem Tod und Krankenhausaufnahme aufgrund eines akuten Myokardinfarkts oder einer Herzinsuffizienz zusammen. Zu den *sekundären Endpunkten* gehörten neben den Einzelkomponenten des primären Endpunkts die Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Tod, Revaskularisationen und der zusammengesetzte Endpunkt aus Krankenhausaufnahme aufgrund eines akuten Koronarsyndroms oder einer instabilen Angina pectoris. Alle Endpunkte wurden sowohl für die Gesamtpopulation aller Studienteilnehmer als auch für eine im Vorfeld spezifizierte Subgruppe von Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute ausgewertet.

Ergebnisse

In der Gesamtpopulation (Ausgangsfrequenz 71,6 Schläge pro Minute) nahm die Herzfrequenz unter Ivabradin über den gesamten Studienzeitraum im Mittel um 6 Schläge ab. In der Gruppe der Patienten mit erhöhter Ausgangsfrequenz (≥ 70 Schläge pro Minute) betrug die Frequenzreduktion durch Ivabradin durchschnittlich etwa 9 Schläge pro Minute.

In Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt war die Kombinationstherapie mit Ivabradin weder in der Gesamtpopulation ($p=0,94$; Abb. 4a) noch in der Gruppe der Patienten mit erhöhter Ausgangsfrequenz ($p=0,17$) der alleinigen Standardtherapie überlegen. Allerdings zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute unter Ivabradin in einigen der sekundären Endpunkte eine signifikante Verringerung im Vergleich zur Kontrollgruppe. So wurde die Rate der Klinikeinweisungen aufgrund eines Myokardinfarkts (tödlich oder nicht tödlich) durch Ivabradin im Vergleich zur Standardtherapie signifikant gesenkt (Hazard-Ratio [HR] 0,64; 95%-KI 0,49–0,84; $p=0,001$). Ebenso nahmen unter Behandlung mit Ivabradin die Rate der Hospitalisationen aufgrund eines Myokardinfarkts oder instabiler Angina pectoris (HR 0,78; 95%-KI 0,62–0,97; $p=0,023$) und die Anzahl der koronaren Revaskularisationen (HR 0,7; 95%-KI 0,52–0,93; $p=0,016$) ab.

In der Placebo-Gruppe war eine Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute mit einem erhöhten Risiko für alle untersuchten Endpunkte assoziiert. So war das relative Risiko für kardiovaskulären Tod im Vergleich zur Gruppe mit einer Frequenz von <70 Schlägen pro Minute um 34 % ($p=0,0041$; Abb. 4b), für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 53 % ($p<0,0001$), für eine Krankenhausaufnahme aufgrund eines Myokardinfarkts um 46 % ($p=0,0066$) und für eine koronare Revaskularisation um 38 % ($p=0,037$) erhöht [21]. Diese prospektiven Daten zeigen, dass die Herzfrequenz einen starken und unab-

hängigen Risikofaktor bei Patienten mit koronarer Herzkrankung und begleitender linksventrikulärer Funktions Einschränkung darstellt.

Insgesamt wurde Ivabradin gut vertragen, häufigster Grund für eine Beendigung der Studienmedikation waren Bradykardien, von denen jedoch die Mehrzahl asymptomatisch verlief. 87 % der Studienteilnehmer erhielten Ivabradin in Kombination mit einer bestehenden Betablocker-Therapie, ohne dass eine Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen zu beobachten war.

Zusammenfassend weisen die Daten der BEAUTIFUL-Studie auf einen prognostischen Vorteil einer Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin zusätzlich zu einer optimalen Therapie bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute hin. Diese Effekte sind im Wesentlichen durch eine Reduktion koronarer Ereignisse zu erklären. Auffällig ist, dass die Reduktion koronarer Ereignisse in der Subgruppe der Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute durch Ivabradin trotz einer optimalen medikamentösen Standardtherapie und vor allem zusätzlich zu einer Betablocker-Gabe erzielt werden konnte. Der Großteil der Patienten erhielt bereits eine optimale medikamentöse Therapie (Plättchenfunktionshemmer 94 %, ACE-Hemmer/AT₁-Blocker 91 %, Betablocker 87 %, Lipidsenker 76 %). Aus den Studienergebnissen lässt sich ableiten, dass Ivabradin

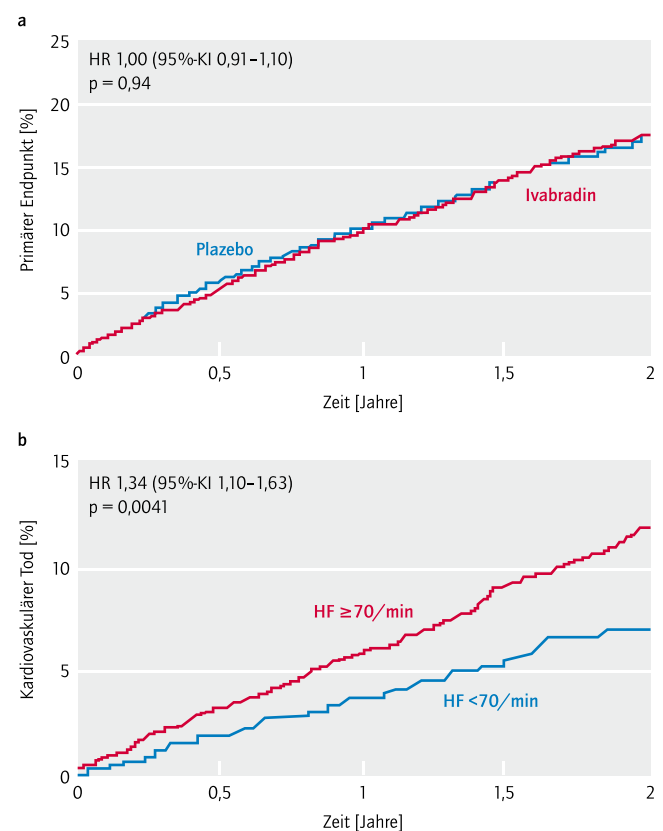


Abb. 4. BEAUTIFUL-Studie

a) Bezüglich des primären kombinierten Studienendpunkts (kardiovaskulär bedingter Tod, Krankenhauseinweisung wegen Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz) unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in der Gesamtstudienpopulation nicht signifikant [nach 37]

b) Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod in der Placebo-Gruppe [nach 21]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; HF: Herzfrequenz

sicher und verträglich ist und in Kombination mit einem Betablocker verabreicht werden kann.

Während in der Studie eine Reduktion koronarer Endpunkte für Patienten mit einer hohen Ausgangsfrequenz ($HF \geq 70$ Schläge pro Minute) gezeigt werden konnte, ließ sich dieser Effekt im Vergleichskollektiv ($HF < 70$ Schläge pro Minute) nicht demonstrieren. Auch die Herzinsuffizienz-assoziierten Endpunkte konnten durch eine Behandlung mit Ivabradin nicht signifikant vermindert werden. Dies könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass die für den Studieneinschluss geforderte Herzfrequenzgrenze von 60 Schlägen pro Minute zu niedrig gewählt wurde. Dieser Erklärungsansatz wird durch Studien untermauert, die zeigen, dass vor allem ab einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse zu verzeichnen sind [2, 18]. Ein weiteres Problem des Studiendesigns war der Ausschluss von Patienten mit einer Frequenz von < 50 Schlägen pro Minute, selbst wenn diese keine Symptome einer Bradykardie aufwiesen. Einen weiteren wichtigen Faktor stellen nicht zuletzt auch die strengen Bradykardie-Kriterien der Studie dar, die im Schnitt Ivabradin-Dosen von 6,18 bzw. 6,64 mg (2-mal/Tag) für die Gesamtpopulation bzw. die Gruppe mit einer Frequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute zur Folge hatten. So konnten lediglich 40% der Patienten auf eine Zieldosis von 2-mal 7,5 mg Ivabradin auftitriert werden. Letztlich sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten, um die prognostische Wirkung von Ivabradin zu bewerten.

Prognostischer Vorteil von Ivabradin bei stabiler koronarer Herzkrankheit?

Betablocker reduzieren bei Patienten nach Myokardinfarkt oder mit einer Herzinsuffizienz die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Allerdings existieren keine Studien zur prognostischen Bedeutung von Betablockern bei der stabilen koronaren Herzkrankheit per se. Für Nitratre und Calciumantagonisten wurde bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen. Das Vorliegen von limitierenden pektanginösen Beschwerden determiniert jedoch die Prognose von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit [38]. Daher besteht der Bedarf für eine antianginöse Therapiestrategie mit einer prognostischen Wirkung zusätzlich zur Analgesie. Ziel einer Subgruppenanalyse der BEAUTIFUL-Studie war es, mögliche prognostische Vorteile einer Behandlung mit Ivabradin bei KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris nachzuweisen [39]. Aus der Gesamtpopulation der BEAUTIFUL-Studie wurden für diese Subgruppenanalyse post hoc 1507 Patienten mit bei Studienbeginn bestehender limitierender Angina pectoris-Symptomatik ausgewertet. Die Patienten waren bereits optimal antianginös vorbehandelt: 90% erhielten Betablocker, 87% ACE-Hemmer bzw. AT_1 -Blocker, 92% Antithrombotika und 66% Statine. Mittlerer Beobachtungszeitraum waren 18 Monate. Der primäre kombinierte Endpunkt der Untersuchung entsprach dem der Hauptstudie und setzte sich aus kardiovaskulär bedingtem Tod und einer Krankenhausaufnahme aufgrund eines akuten Myokardinfarkts oder einer kardialen Dekompensation zusammen. Sekundäre Endpunkte umfassten Mortalität, Herzinsuffizienz und koronare Ereignisse.

Analog zur Hauptstudie konnte auch in der Post-hoc-Analyse in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, weder in der Gesamtpopulation noch in der Gruppe der Patienten mit erhöhter Ausgangsfrequenz, gezeigt werden. Im Gesamtkollektiv aller Patienten mit bei Studienbeginn bestehender limitierender Angina pectoris fand sich für den koronaren Endpunkt „Krankenhausbehandlung aufgrund eines Myokardinfarkts“ eine Reduktion im Vergleich zu Placebo (HR 0,58; 95%-KI 0,37–0,92; $p=0,021$; Abb. 5a). In der Subgruppe der Patienten mit Angina pectoris und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute zeigte sich neben einer signifikanten Reduktion von Krankenhausbehandlungen aufgrund eines Myokardinfarkts (HR 0,27; 95%-KI 0,11–0,66; $p=0,002$; Abb. 5b) eine geringere Rate an erforderlichen koronaren Revaskularisationsmaßnahmen (HR 0,41; 95%-KI 0,17–0,99; $p=0,04$). Zusammenfassend ergab auch die Post-hoc-Analyse der BEAUTIFUL-Daten eine Reduktion koronarmorphologischer Ereignisse bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Angina pectoris durch eine Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin, zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Therapie. Somit bietet die Behandlung mit Ivabradin für dieses Patientenkollektiv neben einem symptomatischen auch einen potenziellen prognostischen Nutzen. Im Gegenzug, so betonen die Autoren der Studie, ist es vor dem Hintergrund der Daten jedoch

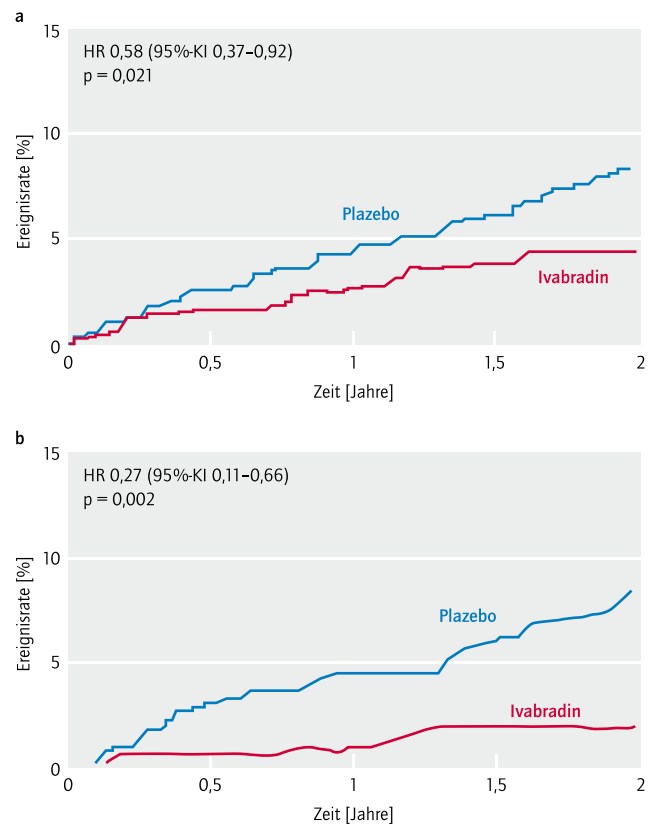


Abb. 5. Post-hoc-Analyse der BEAUTIFUL-Studie [nach 39]

Sowohl im Gesamtkollektiv aller Patienten mit bei Studienbeginn bestehender limitierender Angina pectoris (a) als auch in der Subgruppe der Patienten mit Angina pectoris und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (b) fand sich für den koronaren Endpunkt „Krankenhausbehandlung aufgrund eines Myokardinfarkts“ eine signifikante Reduktion im Vergleich zu Placebo.

nicht gerechtfertigt, Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer Herzfrequenz von < 70 /min mit Ivabradin zu behandeln, wenn diese keine pektanösen Beschwerden haben.

Um vor allem koronarvaskuläre Endpunkte unter einer Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin weiter zu charakterisieren, ist die SIGNIFY-Studie (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) in Planung. In diese Studie werden Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, einer Ruheherzfrequenz von > 70 /min und einer Ejektionsfraktion von $> 40\%$ eingeschlossen werden [40].

Ivabradin als mögliche Therapieoption bei Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer Aktivierung neuroendokriner Systeme einher, der eine entscheidende Bedeutung bei der Progression der linksventrikulären Dysfunktion und dem Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz mit einer hohen Sterblichkeit und einer hohen Hospitalisierungsrate zugeschrieben wird. Ein integraler Bestandteil der neuroendokrinen Aktivierung ist eine chronische Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer Erhöhung der Noradrenalinkonzentration im Serum. Dies führt zu einer positiv chronotropen Stimulation mit einer Erhöhung der Herzfrequenz in Ruhe und einer verminderten chronotropen Reserve unter Belastung. Neben den direkten Wirkungen von Noradrenalin, das eine Apoptose und Nekrose von Kardiomyozyten bewirken kann, kann auch die Herzfrequenzerhöhung direkt für eine weitere Schädigung des Myokards bedeutsam sein, indem sie den Sauerstoffverbrauch erhöht, über eine Verkürzung der Diastole die Koronarperfusion vermindert, proarrhythmisch wirkt und letztlich durch diese Mechanismen Remodelingprozesse verstärken kann. Weiterhin wurde beobachtet, dass die physiologische positive Kraft-Frequenz-Beziehung (Bowditch-Effekt) beim insuffizienten Herzen in eine negative Kraft-Frequenz-Beziehung verkehrt ist. Somit reagiert das insuffiziente Herz bei steigender Herzfrequenz mit einer Abnahme der Kontraktilität [41]. Weiterhin kommt es bei Herzinsuffizienz zu einem Relaxationsrückstand mit einer möglichen Verschlechterung der häufig vorliegenden diastolischen Dysfunktionen, was durch eine myokardiale Ischämie weiter verschlechtert werden kann. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Betablocker-Therapie pathophysiologisch sinnvoll, um neben der direkten Hemmung von Catecholaminwirkungen am Herzen auch die Herzfrequenz zu senken. Es zeigte sich, dass bei Herzinsuffizienz nur pharmakologische Interventionen die Prognose verbesserten, die mit einer Herzfrequenzsenkung einhergingen [22]. Experimentelle Daten deuten auf eine potenzielle Bedeutung einer Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hin. Eine längerfristige Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin verbesserte bei herzinsuffizienten Ratten die linksventrikuläre Pumpfunktion, steigerte das Schlagvolumen und verbesserte die Myozytenfunktion [42].

Die SHIFT-Studie

Die genannten pathophysiologischen Überlegungen bildeten die Rationale für die kürzlich publizierte SHIFT-Studie (Systolic heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine trial) [43, 44]. Die zugrunde liegende Fragestellung war, ob durch eine Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin – zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie – Mortalität und Morbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz günstig beeinflusst werden können.

Studiendesign

In die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden 6558 Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (ischämisch: 68 %, nicht ischämisch: 32 %), einer linksventrikulären Auswurfleistung von $\leq 35\%$ und vorherrschendem Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen/min eingeschlossen. Weitere Bedingungen für einen Studieneinschluss waren ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den zurückliegenden 12 Monaten sowie eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie, möglichst einschließlich eines Betablockers in maximal tolerierbarer Dosierung [43]. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 60,4 Jahren. Alle Patienten wiesen ein NYHA (New York Heart Association)-Stadium zwischen II und IV auf. 91 % der Patienten nahmen bereits bei Studieneinschluss ACE-Hemmer/AT₁-Blocker ein, bei 89 % der Patienten enthielt die medikamentöse Therapie einen Betablocker. Der Anteil der Patienten, der mit mindestens 50 % der empfohlenen Zieldosis des jeweiligen Betablockers behandelt wurde, lag bei 56 %. Lediglich 26 % der Patienten erreichten trotz ausdrücklicher Empfehlung zur höchstmöglichen Auftitration durch die Studienleitung die jeweilige empfohlene Zieldosis. Als Hauptgründe für eine geringere Dosierung wurden arterielle Hypotonie und Müdigkeit angegeben.

Die Behandlung mit Ivabradin wurde mit einer Dosierung von 2×5 mg täglich begonnen und bei einer nach zwei Wochen persistierenden Ruhefrequenz von > 60 Schlägen pro Minute auf $2 \times 7,5$ mg täglich gesteigert. Bei einer Frequenz von < 50 Schlägen pro Minute erfolgte eine Dosisreduktion auf $2 \times 2,5$ mg.

Der *primäre kombinierte Endpunkt* setzte sich aus kardiovaskulärer Mortalität und einer Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz zusammen. Erster *sekundärer Endpunkt* war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder einer Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz für Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung mit mindestens 50 % der leitliniengerechten Betablocker-Dosis behandelt wurden. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, Tod und Krankenhausaufnahme aufgrund jeglicher Ursache und die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhausaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz oder nicht tödlichem Myokardinfarkt.

Ergebnisse

Nach 28 Tagen lag die Herzfrequenz unter Ivabradin im Mittel 15,4 Schläge unter der Ausgangsfrequenz von durchschnittlich 79,7 Schlägen/min. Korrigiert um die Verände-

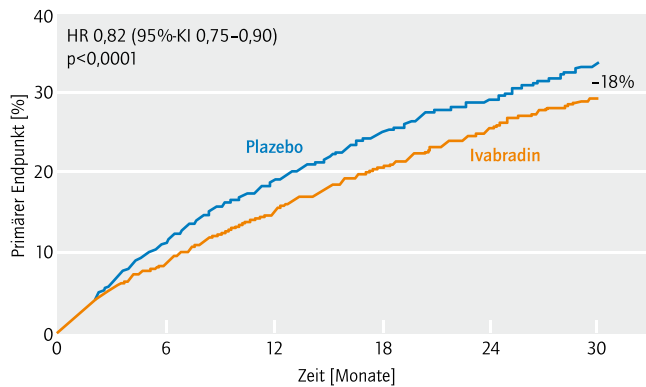


Abb. 6. SHIFT-Studie [nach 43]

Unter Ivabradin erreichten signifikant weniger Patienten den primären kombinierten Studienendpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod und Krankenhauseinweisung aufgrund klinischer Verschlechterung der Herzinsuffizienz).

rungen unter Placebo betrug die Frequenzabnahme unter Ivabradin nach 28 Tagen durchschnittlich 10,9, nach einem Jahr 9,1 und bei Studienende 8,1 Schläge/min.

Infolge der Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin erreichten signifikant weniger Patienten den primären kombinierten Endpunkt (HR 0,82; 95%-KI 0,75–0,90; $p < 0,0001$) (Abb. 6). Dieser Effekt stellte sich bereits innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn ein und wurde im Wesentlichen dadurch erzielt, dass weniger Patienten aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden mussten (514 [16%] unter Ivabradin vs. 672 [21%] unter Placebo; HR 0,74; 95%-KI 0,66–0,83; $p < 0,0001$). Die kardiovaskuläre Gesamtmortalität war unter Ivabradin jedoch nicht signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR 0,91; 95%-KI 0,80–1,03; $p = 0,128$). Neben den Ereignissen des primären Endpunkts traten unter Ivabradin zudem weniger Herzinsuffizienz-bedingte Todesfälle auf (HR 0,74; 95%-KI 0,58–0,94; $p = 0,014$) und es waren weniger allgemeine (HR 0,89; 95%-KI 0,82–0,96; $p = 0,003$) und kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen (HR 0,85; 95%-KI 0,78–0,92; $p = 0,0002$) erforderlich als in der Kontrollgruppe.

In der Subgruppe der Patienten, die mindestens 50% der empfohlenen Zieldosis des jeweiligen Betablockers erhielten, konnte die Herzfrequenz ebenfalls um 15 Schläge pro Minute gesenkt werden. Eine Reduktion des primären kombinierten Endpunkts konnte durch die Behandlung mit Ivabradin in dieser Subgruppe jedoch nicht erreicht werden.

Wie in vorausgegangenen klinischen Untersuchungen wurde Ivabradin zusätzlich zur bestehenden medikamentösen Therapie und vor allem in Kombination mit einem Betablocker gut vertragen. Symptomatische Bradykardien traten bei 5% der mit Ivabradin behandelten Patienten auf und führten bei etwa 1% der Patienten zu einer permanenten Unterbrechung der Studienmedikation.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der Studie eine relevante Risikoreduktion durch eine zusätzliche Senkung der Ruheherzfrequenz durch Ivabradin für die untersuchten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, hochgradig eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion und einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute.

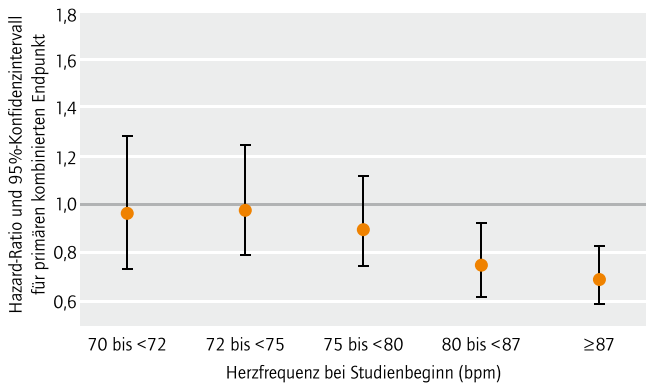
Der Effekt einer Frequenzsenkung und die damit einhergehende Risikoreduktion waren dabei umso ausgeprägter, je höher die Ausgangsfrequenz vor Beginn der Behandlung lag. Dieser Befund korrespondiert mit den Daten großer Betablocker-Studien bei chronischer Herzinsuffizienz [22]. Die durchschnittliche Betablocker-Dosis in der SHIFT-Studie lag jedoch zum Teil deutlich unter den in Betablocker-Studien verwendeten Dosen und reflektiert daher eher die „Wirklichkeit“ der täglichen klinischen Praxis. Bedingt durch die Einschlusskriterien weist die Studie im Hinblick auf das Gesamtkollektiv aller Patienten mit Herzinsuffizienz jedoch Limitationen auf. So wurden ausschließlich Patienten mit Sinusrhythmus eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit bestehender Schrittmacher- oder AICD(automatischer implantierbarer Cardioverter-Defibrillator)-Therapie sowie der Anteil älterer Patienten war gering, was eine direkte Übertragung auf die Gesamtpopulation der Patienten mit klinisch apparenter Herzinsuffizienz erschwert. Eine additive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin stellt jedoch eine wirkungsvolle Alternative für Patienten dar, die aufgrund ihrer Komorbiditäten eine leitliniengerechte Auftitration des Betablockers auf eine Zieldosis nicht tolerieren.

Herzfrequenz als Risikofaktor bei chronischer Herzinsuffizienz?

Um die prognostische Bedeutung einer erhöhten Ruheherzfrequenz für die chronische Herzinsuffizienz zu charakterisieren, wurden in einer Post-hoc-Analyse der SHIFT-Studie die Raten der Herzfrequenz-assoziierten Ereignisse ausgewertet [44]. Dazu wurden die Patienten beider Behandlungsgruppen (Placebo vs. Ivabradin) anhand ihrer Herzfrequenz in 5 Gruppen eingeteilt (Placebo: ≥ 87 bpm, 80 bis < 87 bpm, 75 bis < 80 bpm, 72 bis < 75 bpm, 70 bis < 72 bpm. Ivabradin: ≥ 75 bpm, 70 bis < 75 bpm, 65 bis < 70 bpm, 60 bis < 65 bpm, < 60 bpm) und der Zusammenhang zwischen dem Ereignisrisiko im Studienverlauf und der Ausgangsherzfrequenz in der Placebo-Gruppe sowie zwischen dem Ereignisrisiko im Studienverlauf und der an Tag 28 der Behandlung erzielten Herzfrequenz in der Verum-Gruppe untersucht.

Bezüglich des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhausbehandlung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz) wiesen die Patienten der Placebo-Gruppe mit der höchsten Herzfrequenz (≥ 87 bpm) ein gegenüber der Gruppe mit der geringsten Herzfrequenz (70 bis < 72 bpm) mehr als zweifach gesteigertes Risiko auf (HR 2,34; 95%-KI 1,84–2,98; $p < 0,0001$). Das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, stieg in der Placebo-Gruppe mit jeder Erhöhung der Frequenz um 1 Herzschlag um 3% und mit jeder Erhöhung um 5 Schläge pro Minute um 16%. In der Ivabradin-Gruppe fand sich ein direkter Zusammenhang zwischen der an Tag 28 der Studie erzielten Frequenzreduktion und dem nachfolgenden Outcome: Patienten mit einer Herzfrequenz von < 60 Schlägen pro Minute erreichten im weiteren Verlauf seltener den kombinierten primären Studienendpunkt als Patienten mit einer höheren Herzfrequenz (Ereignisrate 17,4%, 95%-KI 15,3–19,6).

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung einen kontinuierlichen und direkten Zusammenhang zwischen der Ausgangsherzfrequenz und den Herzinsuffizienz-bezogenen Endpunkten. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse



Tag 28 (Ivabradin)				
Herzfrequenz (bpm)	59,3	60,3	62,4	66,1
Frequenzreduktion (bpm)	-11,1	-12,6	-14,2	-16,2
Tag 28 (Placebo)				
Herzfrequenz (bpm)	67,8	70,2	72,9	77,6
Frequenzreduktion (bpm)	-2,7	-2,7	-3,7	-4,9

Abb. 7. Effekt von Ivabradin im Vergleich zu Placebo auf den primären kombinierten Endpunkt der SHIFT-Studie* 28 Tage nach Studienbeginn in Relation zur erreichten Herzfrequenzreduktion [nach 44]
 (* kardiovaskulär bedingter Tod und Krankenhauseinweisung aufgrund klinischer Verschlechterung der Herzinsuffizienz)

wird durch eine Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin relevant gesenkt, wobei Patienten mit der niedrigsten erreichbaren Herzfrequenz am meisten profitieren. Die pharmakologische Wirkung, das heißt die erreichte Frequenzabnahme, war am ausgeprägtesten bei den Patienten mit der höchsten Ausgangsfrequenz. Dementsprechend profitierten im Hinblick auf den primären Endpunkt vor allem die Patienten, die bei Studienbeginn die höchste Ausgangsfrequenz aufwiesen (Abb. 7). Diese Befunde untermauern die Bedeutung der Herzfrequenz als Risikofaktor und Therapieziel für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Fazit

Eine erhöhte Ruheherzfrequenz stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die pathophysiologische Bedeutung der Herzfrequenz kommt ganz wesentlich bei der koronaren Herzerkrankung zum Tragen, da sie sowohl den Sauerstoffbedarf als auch das Sauerstoffangebot direkt beeinflusst. Eine Herzfrequenzreduktion ist daher die entscheidende Säule bei der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Durch den I(f)-Kanal-Inhibitor Ivabradin kann die Herzfrequenz ohne Einfluss auf die kardiale Kontraktionskraft und ohne Blutdrucksenkung reduziert werden. Klinische Studien belegen eine antiischämische Wirkung des I(f)-Kanal-Hemmers bei Patienten mit symptomatisch stabiler koronarer Herzkrankheit. Die Kombination von Ivabradin mit einem Betablocker ist sicher und zeigte in Studien Hinweise auf einen zusätzlichen prognostischen Vorteil bei der Verhinderung koronarer Ereignisse bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von $\geq 70/\text{min}$. Im Rahmen der SHIFT-Studie wurde erstmalig

prospektiv die Rolle einer zusätzlichen frequenzsenkenden Therapie mit Ivabradin bei herzinsuffizienten Patienten untersucht. Zusätzlich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie eingenommen reduzierte Ivabradin die Häufigkeit von Klinikeinweisungen aufgrund einer klinischen Verschlechterung der bestehenden Herzinsuffizienz und der Herzinsuffizienz-bedingten Todesfälle. Diese Befunde untermauern die Bedeutung der Herzfrequenz als Risikofaktor und als Therapieziel für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Heart rate reduction in cardiovascular disease – the role of ivabradine

The pacemaker current I(f) plays a central role in determining spontaneous activity of the sinus node. Ivabradine, an inhibitor of the I(f) channel, reduces heart rate without any effect on cardiac contractility and without lowering blood pressure. Resting heart rate is associated with cardiovascular morbidity and mortality in the general population and in patients with cardiovascular disease and hence represents an independent cardiovascular risk factor. Heart rate control is an important therapeutic strategy in coronary artery disease. Clinical and experimental evidence suggests that sustained elevation of heart rate – independent of the underlying trigger – plays a causal role in the pathogenesis of vascular disease. Clinical studies demonstrated antiischemic and antianginal properties of ivabradine and proved equivalent effects in comparison to standard treatment of stable coronary artery disease. The combination of ivabradine and a beta-blocker is safe and adds symptomatic benefits on top of beta-blockade. The results of the BEAUTIFUL trial show that patients with ischemic heart disease and a heart rate above 70 bpm exhibit an adverse prognosis concerning coronary events, however the trial showed no effect with regard to the primary endpoint. Heart rate reduction with ivabradine added to the standard pharmacologic treatment improves the prognosis of CAD patients with reduced left ventricular function and a resting heart rate of more than 70 bpm. Results of the SHIFT trial support the importance of heart rate reduction with ivabradine for improvement of clinical outcomes in heart failure and confirm the role of heart rate as a risk factor for patients with severe left ventricular dysfunction.

Key words: Heart rate, I(f) channel inhibition, ivabradine, coronary artery disease, heart failure

Interessenkonflikt

Prof. Böhm ist Mitglied des Exekutivkomitees der SHIFT-Studie und erhielt Vortragshonorare und Forschungsgelder von Servier.
 Dr. Custodis, Dr. Reich, Dr. Laufs: kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 2008;153:1589–601.
2. Chilian WM, Marcus ML. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1982;50:775–81.
3. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990;116:77–165.
4. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pflugers Arch* 1983;397:284–9.
5. Heusch G, Schulz R. The pathophysiological role of heart rate in acute myocardial ischemia and the benefits of heart rate reduction. In: Fox K, Ferrari R (editors). *Heart rate management in stable angina*. London and New York: Taylor & Francis, 2005:39–50.
6. Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008;29:2265–75.
7. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363–70.
8. Rogowski O, Shapira I, Shirom A, Melamed S, et al. Heart rate and microinflammation in men: a relevant atherothrombotic link. *Heart* 2007;93:940–4.

9. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, et al. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008;26:18–25.
10. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477–82.
11. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180–2.
12. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117:2377–87.
13. Baumhäkel M, Custodis F, Schlimmer N, Laufs U, et al. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2010;doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.002.
14. Reil JC, Böhm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2007;96:585–92.
15. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.
16. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–8.
17. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
18. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736–49.
19. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–53.
20. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–74.
21. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–21.
22. Böhm M, Baumhäkel M, Custodis F, Reil G-H, et al. Herzfrequenz als Risikomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Kardiologie* 2009;3(Suppl 1):8–13.
23. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
24. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603–10.
25. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart. *Nature* 1979;280:235–6.
26. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010;106:434–46.
27. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I-f current inhibition with ivabradine – A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–65.
28. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817–23.
29. Hoppe U. Grundlagen der If-Kanal-Hemmung. *Kardiologie* 2009;3(Suppl 1):4–7.
30. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–68.
31. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J Jr. Mechanism of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987;60:738–46.
32. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36.
33. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Drugs* 2007;67:393–405.
34. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–8.
35. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2003;348:1309–21.
36. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J* 2010;86:212–7.
37. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.
38. Daly CA, De Stavola B, Fox KM, Investigators EHS. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *Br Med J* 2006;332:262–5.
39. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337–45.
40. Ferrari R. A step further with ivabradine: SIGNIFY (study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease). *Eur Heart J Suppl* 2009;11:D19–D27.
41. Schwinger RH, Böhm M, Koch A, Erdmann E. Force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;86:2017–8.
42. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1674–9.
43. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
44. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–94.

Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms

Marc-Steffen Raab und Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Die Wechselwirkungen zwischen den malignen Plasmazellen (Myelomzellen) und der Knochenmarkumgebung spielen eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese des multiplen Myeloms. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung neuer Behandlungsoptionen beigetragen. Die für die Therapie des multiplen Myeloms in den letzten Jahren zugelassenen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid beeinflussen sowohl die Myelomzellen als auch die Knochenmarkumgebung. In ersten Studien konnte die Wirksamkeit der drei Substanzen beim rezidierten/refraktären multiplen Myelom belegt werden. Inzwischen zeigte sich, dass sich durch die drei Wirkstoffe auch in der Primärtherapie eine verbesserte Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies sowie Gesamtüberleben erreichen lassen. Die vielversprechenden neuen Therapieoptionen, sowohl die Tumorzellen als auch ihre Mikroumgebung anzugreifen, lassen zukünftig noch bessere Behandlungsergebnisse erwarten – nicht nur beim multiplen Myelom, sondern möglicherweise auch bei anderen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren.

Arzneimitteltherapie 2010;28:305–16.

Das zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen gehörende multiple Myelom ist durch eine Proliferation und Akkumulation maligner, monoklonaler Plasmazellen (Myelomzellen) im Knochenmark gekennzeichnet. Knochen-schmerzen und -zerstörungen sind häufig die Folge einer begleitenden Aktivierung von Osteoklasten. Charakteristischerweise produzieren und sezernieren die Myelomzellen ein monoklonales Protein (M-Protein). Diese monoklonalen Immunglobuline beziehungsweise ihr Leichtkettenanteil führen nicht selten auch zu Nierenfunktionsstörungen. Aufgrund der myelombedingten Immunsuppression treten vermehrt Infektionen auf. Es ist davon auszugehen, dass sich ein symptomatisches intra- und/oder extramedulläres multiples Myelom über ein asymptomatisches „smoldering myeloma“ aus der Präkanzerose „monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS) entwickelt [1]. Sowohl komplexe, heterogene zytogenetische Aberrationen des Zellklons als auch die Nischenbildung dieser Zellen im Knochenmark sind entscheidend für die Pathogenese des multiplen Myeloms [2].

Epidemiologie und Prognose

Das multiple Myelom ist die zweithäufigste maligne hämatologische Erkrankung. Es repräsentiert etwa 1% aller Neoplasien und etwa 13% der hämatologischen Erkrankungen. Das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung beträgt 65 bis 70 Jahre. Die weltweite Inzidenz variiert zwischen schätzungsweise 4/100 000 Einwohnern in den meisten westlichen Industrienationen und 1/100 000 beispielsweise in China. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, ebenso Afroamerikaner im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung. Die Ursachen hierfür sind unklar.

Durch konventionelle, klassische Chemotherapie beträgt die mediane Überlebenszeit etwa drei bis vier Jahre, durch eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (SZT) kann sie auf fünf bis sieben Jahre verlängert werden [3]. In derzeit laufenden Studien wird untersucht, wie durch die Implementierung neuartiger Substanzen, in Mono- oder Kombinationstherapien, das Gesamtüberleben weiter verbessert werden kann.

Diagnostik und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines multiplen Myeloms beruht weitgehend auf folgenden Untersuchungen:

- Analyse des monoklonalen Proteins im Serum oder der Leichtketten im Urin (mittels Elektrophorese und Immunofixation)
- Evaluation des Knochenmarkbefalls durch Myelomzellen (mittels Knochenmarkaspiration und/oder -trepanation)
- Identifizierung von Knochenläsionen oder myelombedingter Osteopenie (mittels bildgebender Verfahren wie Projektionsradiographie, Computertomographie [CT] und zunehmend Magnetresonanztomographie [MRT])

In den letzten Jahren wurden Kriterien etabliert, anhand derer die nicht behandlungsbedürftigen Stadien (MGUS, smoldering Myelom) von symptomatischen und somit be-

Dr. Marc-Steffen Raab, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, und Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 410 bzw. 280, 69210 Heidelberg, E-Mail: Marc.Raab@med.uni-heidelberg.de,

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410 bzw. 460, 69210 Heidelberg, E-Mail: Hartmut.Goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Tab. 1. CRAB-Kriterien der Endorganschäden beim symptomatischen, behandlungsbedürftigen multiplen Myelom

C	Hyperkalzämie: Calciumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl oder mindestens 0,5 mg/dl über dem Normwert
R	Niereninsuffizienz: Creatinin > 2 mg/dl
A	Anämie: Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder mindestens 2 g/dl unter dem Normwert
B	Knochenerkrankung: Osteolysen und/oder Osteoporose
Andere	Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, rezidivierende bakterielle Infektionen (> 2-mal pro Jahr)

Tab. 2. Stadieneinteilung des multiplen Myeloms anhand des „International Staging System“ (ISS)

Stadium	Kriterien (im Serum)	Mediane Überlebenszeit
I	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 35 g/l	62 Monate
II	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder β_2 -Mikroglobulin 3,5 bis < 5,5 mg/l	44 Monate
III	β_2 -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	29 Monate

handlungspflichtigen Formen abgegrenzt werden können [4]. Diese sogenannten **CRAB-Kriterien** (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; siehe Tab. 1) weisen auf Endorganschäden hin. Bereits bei Vorliegen mindestens eines dieser Faktoren ist eine Therapie indiziert.

Zur Bestimmung des Krankheitsstadiums und der Prognose eines Patienten ist die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon nach wie vor weit verbreitet [5]. Inzwischen wurde sie jedoch vom „International Staging System“ (ISS) abgelöst, das auf den zwischen 1981 und 2002 erfassten Daten von 10750 Patienten aus Europa, Nordamerika und Asien beruht [5]. Der große Vorteil des ISS ist seine hohe prognostische Aussagekraft auf Grundlage einfach durchzuführender Tests zur Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin und Serumalbumin (Tab. 2). Das ISS hat sich vielfach in klinischen Studien bewährt und das ISS-Stadium wird nun als biologischer Prognosefaktor angesehen. Seine prognostische Bedeutung kann noch durch die Hinzunahme zytogenetischer Veränderungen [t(4;14) und del(17p13)] erhöht werden, wie kürzlich auch von unserer Gruppe gezeigt wurde [6].

Optionen in der Primärtherapie

Durch die Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid (Tab. 3) hat die Therapie von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom eine entscheidende Wandlung erfahren. Dies gilt sowohl für Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, als auch für diejenigen, bei denen eine Transplantation nicht möglich ist.

Behandlung transplantationsfähiger Patienten

In den letzten Jahren konnten durch Etablierung der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation wesentliche Fortschritte im progressionsfreien (PFS) und im Gesamtüberleben (OS) erreicht werden.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Studien zu dieser Behandlungsstrategie.

Dass durch eine Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ein signifikant längeres krankheitsfreies und auch Gesamtüberleben erzielt werden kann, ergab eine 1996 publizierte, randomisierte klinische Studie der Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) (5-Jahres-OS: 52% vs. 12%; $p=0,03$) [7]. Die behandlungs-assoziierte Mortalität bei Stammzelltransplantation betrug in dieser Studie 3%. Die IFM konnte auch als erste Studiengruppe den Vorteil einer Tandemtransplantation (zweimalige Hochdosischemotherapie mit jeweils anschließender autologer Stammzelltransplantation innerhalb eines halben Jahres) gegenüber einer einmaligen Stammzelltransplantation in Bezug auf das 7-jährige ereignisfreie Überleben (EFS) aufzeigen – zumindest für Patienten, die nach der ersten Stammzelltransplantation keine komplette Remission (CR) oder 90%ige Tumorreduktion erreicht hatten (43% vs. 11%; $p<0,001$) [8]. Im als „Total Therapy“ (siehe **Kasten**) bezeichneten Behandlungskonzept der Gruppe um Bart Barlogie, Little Rock/Arkansas, erwies sich die Tandemtransplantation im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt worden war, ebenfalls als überlegen. Am meisten profitierten diejenigen Patienten, die durch die Stammzelltransplantation eine Komplettremission erreicht hatten. In dieser Gruppe betrugen die mediane krankheitsfreie Zeit 50 Monate und das mediane Gesamtüberleben 7 Jahre. [9]. Durch die Aufnahme von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib in diese Transplantationsschemata konnten die Ergebnisse noch weiter verbessert werden. Allerdings ist die akute und kumulative Toxizität der „Total Therapy“ nach wie vor hoch, weshalb diese Therapieoption nur einer Auswahl von Patienten vorbehalten bleibt.

Thalidomid in der Induktionstherapie vor Transplantation

Thalidomid, dessen Hauptnebenwirkung durch die Contergan-Affäre gut bekannt ist, wird aufgrund seiner anti-

Tab. 3. Anwendungsgebiete von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib

Wirkstoff (Handelsname), Zulassungsdatum	Anwendungsgebiete (Quelle: Fachinformationen)
Thalidomid (Thalidomide Celgene), 16. April 2008	– In Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinientherapie von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine Hochdosischemotherapie nicht infrage kommt
Lenalidomid (Revlimid®), 14 Juni 2007	– In Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
Bortezomib (Velcade®), 26. April 2004 (letzte Zulassungserweiterung: 29. August 2008)	– In Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind – Als Monotherapie für die Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und sich einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die für eine Knochenmarktransplantation ungeeignet sind

Tab. 4. Auswahl klinischer Studien mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib bei transplantationsfähigen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom

Studien	Anzahl Patienten [n]	Behandlungsschemata	Ansprechrate (CR + PR)	Progressions- bzw. ereignisfreie Zeit und Gesamtüberleben
Rajkumar et al. (Phase III) [38]	470	Vier 4-wöchige Zyklen: – Thalidomid 200 mg/d kontinuierlich plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20; Erhaltung mit Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4 versus	63 % CR/VGPR: 44 % CR/nCR: 7,7 %	TTP: 22,6 Monate OS: n. v.
		– Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20; Erhaltung mit Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4	46 % CR/VGPR: 16 % CR/nCR: 2,6 %	TTP: 6,4 Monate OS: n. v.
Lokhorst et al. (Phase III) [11]	402	Drei 4-wöchige Zyklen: – Thalidomid 200–400 mg/d plus – Doxorubicin 9 mg/m ² /d Tage 1–4 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20 versus	72 % CR/nCR: 7 %	n. v.
		VAD: – Vincristin 0,4 mg/d Tage 1–4 plus – Doxorubicin 9 mg/m ² /d Tage 1–4 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20	54 % CR/nCR: 3 %	n. v.
Rajkumar et al. (Phase III) [14]	445	4-wöchige Zyklen: – Lenalidomid 25 mg/d Tage 1–21 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20 versus	82 % CR/nCR: 52 %	EFS: n. v. 2-Jahres-OS: 75 %
		– Lenalidomid 25 mg/d Tage 1–21 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1, 8, 15, 22	70 % CR/nCR: 42 %	EFS: n. v. 2-Jahres-OS: 87 %
Harousseau et al. (Phase III) [15]	222	Vier 3-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12 versus	89 % CR/nCR: 22 %	1-Jahres-PFS: 93 % 1-Jahres-OS: 97 %
		VAD (Dosierung wie oben)	71 % CR/nCR: 9 %	1-Jahres-PFS: 90 % 1-Jahres-OS: 95 %
Cavo et al. (Phase III) [16]	187	Drei 3-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11 plus – Dexamethason 40 mg/d jeweils am selben und am Tag nach der Bortezomib-Gabe plus – Thalidomid 200 mg/d kontinuierlich versus	93 % CR/nCR: 38 %	n. v.
		– Thalidomid 200 mg/d kontinuierlich plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12	79 % CR/nCR: 7 %	n. v.

PR: partielles Ansprechen; CR: komplettes Ansprechen; nCR: nahezu komplettes Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; TTP: Zeit bis zum Progress der Erkrankung; OS: Gesamtüberlebenszeit; EFS: ereignisfreie Überlebenszeit; PFS: progressionsfreie Überlebenszeit; n. v.: nicht verfügbar

angiogenetischen Wirkung in der onkologischen Therapie angewendet. In Studien wurde seine Wirkung sowohl bei Patienten mit neu diagnostiziertem als auch bei rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom untersucht; außerdem wurde es in der Induktionstherapie vor und in der Erhaltungsphase nach Transplantation geprüft. Im Jahr 2006 erfolgte die Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom in Kombination mit Dexamethason. Die Basis hierfür waren Ergebnisse einer Phase-III-Studie, nach denen durch die Kombination höhere Ansprechraten erzielt werden konnten als unter einer Monotherapie mit Dexamethason [36].

Die häufigsten, oft dosislimitierenden Nebenwirkungen unter Thalidomid sind tiefe Beinvenenthrombosen (TVT),

„Total Therapy“

Unter der von der Gruppe um Bart Barlogie, Arkansas, geprägten Bezeichnung „Total Therapy“ (TT) sind Therapieregime zu verstehen, die grundsätzlich eine Tandemtransplantation beinhalten. Inzwischen liegen Ergebnisse aus drei Total-Therapy-Programmen (TT1, TT2 und TT3) vor, in denen aufeinander aufbauend unterschiedliche Substanzen und deren Kombinationen in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie untersucht wurden. Auch die Anzahl der Zyklen in den Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien wurde variiert. Beispielsweise wurde in TT1 Interferon in der Erhaltungstherapie eingesetzt, in TT2 erhielten Patienten randomisiert upfront Thalidomid und im TT3-Programm wurde Bortezomib zusätzlich eingeführt. Die verschiedenen Programme dauern an; gegenwärtig beträgt die Follow-up-Zeit von TT1 16 Jahre und von TT3 3,9 Jahre [13].

Obstipation, periphere Neuropathie (PN) und Fatigue. Im Gegensatz zur Wirksamkeit sind Nebenwirkungen zumeist dosisabhängig. Falls Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden, neben der Thalidomid-Therapie lediglich einen weiteren Risikofaktor für eine Thrombose aufweisen (z. B. höheres Alter, zentraler Venenkatheter, Diabetes mellitus, Herzerkrankung, Immobilität, myelombezogene Hyperviskosität oder andere thrombotische Risikofaktoren), ist eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure zu empfehlen [10]. Liegen mehrere Risikofaktoren vor, sollten niedermolekulares Heparin (LMWH) in prophylaktischer Dosierung oder Vitamin-K-Antagonisten in therapeutischer Dosierung gegeben werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen Thalidomid mit Doxorubicin oder Dexamethason kombiniert wird. Bei bis zu 50 % der mit Thalidomid behandelten Patienten tritt eine *periphere Neuropathie* auf, die sich klinisch als distale Parästhesie, Hyperästhesie, motorische Symptomatik sowie autonome Dysfunktion äußern kann. Bei diesen symptomatischen Patienten müssen Dosis und Behandlungsdauer meistens reduziert werden. Oft bessern sich die Symptome nach Dosisreduktion. Da klinische Daten darauf hinweisen, dass die neuropathische Symptomatik mit der Behandlungsdauer korreliert, sollte eine Thalidomid-Therapie zeitlich begrenzt werden.

Die Kombination von Thalidomid mit Dexamethason (Thal/Dex) oder mit Doxorubicin und Dexamethason (TAD) wurde in mehreren klinischen Studien als Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom geprüft. Thalidomid-haltige Kombinationen führten zu einer höheren Ansprechrate als eine konventionelle Chemotherapie (Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason, VAD) oder Dexamethason allein (Tab. 4). In einer randomisierten, prospektiven Phase-III-Studie konnten durch eine Thalidomid-haltige Induktionstherapie (TAD) im Vergleich zur Kontrollgruppe (VAD) sogar signifikant bessere Raten von sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) und komplettem Ansprechen (CR) vor (VGPR+CR: 33% vs. 15%) und nach der Hochdosistherapie (VGPR+CR: 49% vs. 32%) erzielt werden (jeweils $p < 0,001$) [11]. Eine weitere Studie, in der die Kombinationen Thalidomid/Dexamethason und Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason verglichen wurden, ergab jedoch keine verbesserten Ansprechraten nach der Stammzelltransplantation [37]. Barlogie et al. untersuchten in einer Phase-III-Studie die Wirkung von Thalidomid integriert in ein Tandem-Transplantationsschema und erzielten damit signifikant höhere Raten an Komplettremissionen im Vergleich zur mit „Total Therapy“ ohne Thalidomid (s. Kasten) behandelten Kontrollgruppe (62% vs. 43%; $p < 0,001$) sowie eine Verbesserung des ereignisfreien 5-Jahres-Überlebens (56% vs. 44%; $p = 0,01$). Nach einer nun auf 80 Monate verlängerten medianen Nachbeobachtungszeit bedingte die Therapie mit Thalidomid auch ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS: mit Thalidomid 68%, ohne Thalidomid 65%, $p = 0,04$; EFS: mit Thalidomid 57%, ohne Thalidomid 44%, $p = 0,0005$). Allerdings erwiesen sich die Rezidive der Patienten in der Thalidomid-Gruppe als behandlungsresistenter als die in der Kontrollgruppe [12, 13].

Lenalidomid in der Induktionstherapie vor Transplantation

Lenalidomid, eine Weiterentwicklung von Thalidomid, gehört gleichfalls zu den immunmodulierenden Substanzen (IMiDs), weist aber eine höhere Aktivität und ein anderes Nebenwirkungsspektrum auf. Es treten keine sedierenden oder neurotoxischen Wirkungen auf; als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist eine Myelosuppression zu verzeichnen, die aber zumeist durch Dosisanpassung und Gabe von Wachstumsfaktoren beherrschbar ist. Da auch hier ein Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen besteht, insbesondere bei der Kombination mit Dexamethason, wird eine Thromboseprophylaxe analog zu Thalidomid empfohlen.

In einer großen randomisierten klinischen Studie wurde Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus) verabreicht (Tab. 4). Es zeigte sich, dass diese Kombination zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben nach ein und zwei Jahren führte als bei konventioneller höherer Dosierung von Dexamethason (40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-tägigen Zyklus) ($p = 0,0002$). Dieses Studienergebnis wird auf die geringere Toxizität der niedrigeren Dexamethason-Dosis zurückgeführt [14]. Da es Hinweise darauf gibt, dass Lenalidomid die erfolgreiche Sammlung von CD34⁺-Stammzellen beeinträchtigt, wird nach einer Induktionstherapie mit Lenalidomid eine frühzeitige Stammzellsammlung nach Gabe von Cyclophosphamid und Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen.

Bortezomib in der Induktionstherapie vor Transplantation

Das Borsäure-haltige Dipeptid Bortezomib ist die erste Substanz aus der neuen Klasse der Proteasomen-Inhibitoren. Durch Hemmung der Proteasomen wird der intrazelluläre Proteinabbau verhindert, was wiederum einen Arrest der Zellteilung bewirkt, antiangiogenetische Effekte vermittelt, eine Stressantwort der Zelle induziert und über Beeinflussung der Proteasen Caspase 8 und 9 zur Apoptose der Myelomzellen führt. Häufigste Nebenwirkungen sind periphere Neuropathie, vorübergehende Thrombozytopenie und gastrointestinale Beeinträchtigungen (Obstipation, Übelkeit und Diarrhö).

Bortezomib plus Dexamethason als Induktionstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom führte im Vergleich zu Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason (VAD) zu einer besseren Ansprechrate vor und nach Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation (Tab. 4), wodurch weniger häufig eine zweite Transplantation oder eine Konsolidierungstherapie mit Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin (DCEP) nötig war, wie die Intergroupe Francophone du Myélome in einer Phase-III-Studie zeigen konnte [15]. Ob sich das bessere Ansprechen auch in einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben äußert, muss noch abgewartet werden.

In der Induktionstherapie erwies sich Bortezomib zusätzlich zu einer Thalidomid/Dexamethason-Kombination (VTD) auch gegenüber der alleinigen Thalidomid/Dexamethason-Gabe als überlegen (Tab. 4) [16]. Es ist zu betonen, dass 60 % der Patienten im VTD-Arm ein sehr gutes partielles

Ansprechen erreichten im Vergleich zu 25 % unter Thalidomid/Dexamethason ($p < 0,001$). Auch die Rate der Patienten, die ein komplettes und nahezu komplettes Ansprechen (CR/nCR) erreicht hatten, war bei zusätzlicher Gabe von Bortezomib signifikant höher (38 % vs. 7%; $p = 0,007$). Mit Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason kann auch bei Vorliegen ungünstiger zytogenetischer Aberrationen, bei denen die Kombination Thalidomid/Dexamethason versagt, ein Ansprechen erzielt werden [16].

Auch für die Kombinationen von Bortezomib mit Dexamethason und/oder (liposomalem, pegyliertem) Doxorubicin in der Induktionsphase konnte in Phase-II- und -III-Studien eine hohe Wirksamkeit mit Gesamtansprechraten (ORR) von über 80 % und CR/nCR-Raten von 18 % bis 32 % nachgewiesen werden [39–41]. Jüngste Ergebnisse einer großen multizentrischen Phase-I/II-Studie weisen darauf hin, dass noch weit bessere Resultate mit Gesamtansprechraten von 100 %, davon 71 % sehr gutes partielles Ansprechen oder besser und 36 % mindestens nahezu komplettes Ansprechen, durch eine Induktionstherapie mit Bortezomib plus Lenalidomid zusammen mit Dexamethason (Len/Bort/Dex) zu erwarten sind [17].

Fazit

Diese Daten zeigen, dass die drei Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, mit oder ohne konventionelle Chemotherapeutika, eine überlegene Option in der Induktionsphase vor Stammzelltransplantation sind. Entsprechend verbesserte ihre Aufnahme in das Total-Therapy-Programm auch dessen Ergebnisse. Letztendlich bleibt jedoch eine längere Nachbeobachtungsphase abzuwarten, ob die Überlebensdaten gegenwärtiger Studien für die Zulassung der drei Substanzen in der Induktionstherapie vor Transplantation ausreichen werden [13].

Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Bis etwa Mitte der 1990er Jahre galt *Interferon alfa* als Standard in der Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation; allerdings konnte laut einer Metaanalyse von über 4000 Patienten die Überlebenszeit dadurch nur um sechs Monate verlängert werden [18]. *Thalidomid* dagegen erwies sich nach autologer Stammzelltransplantation sowohl in der Mono- als auch in Kombinationstherapie(n) als vorteilhaft, wie zwei randomisierte Studien zeigten:

- In einer Untersuchung („Total Therapy 2“) konnten zunächst höhere Komplettremissionsraten und ein längeres ereignisfreies 5-Jahres-Überleben und inzwischen auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens festgestellt werden [12, 13]. In dieser Studie wurde Thalidomid sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie eingesetzt (Ergebnisse siehe Abschnitt „Thalidomid in der Induktionstherapie vor Transplantation“).
- Die Intergroupe Francophone du Myélome wies in ihrer Studie 9902 zunächst eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien 3-Jahres-Überlebens (52 % vs. 36%; $p < 0,009$) und des 4-Jahres-Gesamtüberlebens (87 % vs. 77%; $p < 0,04$) durch Thalidomid als Erhaltungsmedikation nach, verglichen mit Kontrollgruppen ohne Thali-

domid-Erhaltungstherapie [19]. Dieser Überlebensvorteil ist jedoch mit dem nun verlängerten Nachbeobachtungsintervall nicht mehr signifikant [13].

Derzeit laufen mehrere Studien zur Wirksamkeit von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in der Erhaltungstherapie bei multiplen Myelom (<http://clinicaltrials.gov/>; <http://www.multiplemyeloma.org/>; <http://myeloma.org/>).

Behandlung nicht transplantationsfähiger Patienten

Melphalan/Prednison in Kombination mit Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib

Mehr als 40 Jahre war die Kombination Melphalan/Prednison Standard in der Therapie nicht transplantierbarer Myelom-Patienten, bis in mehreren randomisierten klinischen Studien die Überlegenheit der Dreierkombination mit *Thalidomid* (MPT) im Vergleich zu Melphalan/Prednison allein nachgewiesen wurde [20, 21] (Tab. 5). Die zusätzliche Gabe von Thalidomid erzielte höhere Gesamtansprechraten (im Durchschnitt 80 % vs. 40 %) und ein längeres ereignisfreies Überleben (28 vs. 15 Monate). Im Gegensatz dazu hat sich die Kombination Thalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Melphalan/Prednison als nicht überlegen herausgestellt [42]. Vielversprechende Resultate sind auch von *Lenalidomid*-basierten Therapien (z. B. Melphalan/Prednison/Lenalidomid, MPR) zu erwarten.

Beeindruckende Ergebnisse erbrachte die Kombination von Melphalan/Prednison mit *Bortezomib* (MPV) in einer Phase-II-Studie mit Gesamtansprech- und Komplettremissionsraten von 88 % und 32 %, einem ereignisfreien Überleben von 27 Monaten und einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 85 % [43]. In der großen internationalen randomisierten Studie VISTA (Velcade as initial standard therapy in multiple myeloma: assessment with melphalan and prednisone) wurde die Überlegenheit von Melphalan/Prednison/Bortezomib gegenüber Melphalan/Prednison bestätigt [22, 45]. Es ergaben sich bemerkenswerte Vorteile bezüglich progressionsfreiem Überleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP), Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate und Komplettremissionen, insbesondere bei Hochrisikopatienten (einschließlich Patienten mit ungünstiger Zytogenetik und Beeinträchtigung der Nierenfunktion) (Tab. 5). Dabei war die Toxizität beherrschbar. Die Daten der VISTA-Studie bildeten die Grundlage für die Zulassungserweiterung für Bortezomib in Kombination mit Melphalan/Prednison zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom. Mit dem Erreichen dieser Verbesserungen der Ansprechraten, der Qualität des Ansprechens sowie des klinischen Benefits begann die Entwicklung neuer Therapiekonzepte, die auch individualisierte Schemata in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika wie Alter, Risikofaktoren und weiteren behandlungsrelevanten Eigenschaften umfassen. Insbesondere Bortezomib erscheint hier als vielversprechende Option, da es auch bei Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren, einschließlich ungünstiger Zytogenetik, Wirksamkeit zeigte. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen ist die Kombination Melphalan/Prednison/Bortezomib aufgrund der fehlenden Thrombogenität von Bortezomib zu empfehlen, während für Patienten mit einem erhöhten Risiko für periphere

Tab. 5. Ausgewählte klinische Studien mit Thalidomid und Bortezomib bei nicht transplantationsfähigen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom

Studien	Anzahl Patienten [n] und Alter	Behandlungsschemata	Ansprechrate	Progressions- bzw. ereignisfreie Zeit und Gesamtüberleben
Palumbo et al. (Phase III) [21]	255, 60–85 Jahre	Sechs 4-wöchige Zyklen: – Melphalan 4 mg/m ² /d Tage 1–7 plus – Prednison 40 mg/m ² /d Tage 1–7 plus – Thalidomid 100 mg/d versus – Melphalan 4 mg/m ² /d Tage 1–7 plus – Prednison 40 mg/m ² /d Tage 1–7	CR + PR: 76,0 % PR: 60,4 % CR: 15,5 % CR + PR: 47,6 % PR: 45,2 % CR: 2,4 %	OS: 45 Monate PFS: 21,8 Monate OS: 47,6 Monate PFS: 14,5 Monate
Hulin et al. (Phase III) [44]	229, ≥ 75 Jahre	Zwölf 6-wöchige Zyklen: – Melphalan 0,2 mg/kg/d plus – Prednison 2 mg/kg/d Tage 1–4 plus – Thalidomid 100 mg/d versus – Melphalan 0,2 mg/kg/d plus – Prednison 2 mg/kg/d Tage 1–4 plus – Placebo	CR + PR: 69 % VGPR: 22 % CR: 7 % PR: 31 % VGPR: 7 % CR: 1 %	OS: 45,3 Monate PFS: 24,1 Monate OS: 27,7 Monate PFS: 19 Monate
Ludwig et al. (Phase III) [42]	231, medianes Alter: 72 Jahre	– Thalidomid 200(– 400) mg/d plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4 und 15–18 (bei ungeraden Zyklen), Tage 1–4 (bei allen Zyklen) versus – Melphalan 0,25 mg/kg/d Tage 1–4 plus – Prednison 2 mg/kg/d Tage 1–4	ORR: 68 % PR: 21 % VGPR: 17 % CR: 14 % nCR: 17 % ORR: 51 % PR: 22 % VGPR: 14 % CR: 7 % nCR: 8 %	EFS: 25 Monate OS: 25,4 Monate EFS: 43 Monate OS: 46,5 Monate
San Miguel et al. (Phase III) VISTA-Studie [22, 45]	682, medianes Alter: 71 Jahre	Vier 6-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 plus – Melphalan 9 mg/m ² /d plus – Prednison 60 mg/m ² /d Tage 1–4 jedes Zyklus Anschließend fünf 6-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 8, 22, 29 plus – Melphalan 9 mg/m ² /d plus – Prednison 60 mg/m ² /d Tage 1–4 jedes Zyklus versus Neun 6-wöchige Zyklen: – Melphalan 9 mg/m ² /d plus – Prednison 60 mg/m ² /d Tage 1–4 jedes Zyklus	CR + PR: 82 % CR: 35 % CR + PR: 50 % CR: 5 %	TTP: median 24,0 Monate 3-Jahres-OS: 68,5 % TTP: 16,6 Monate 3-Jahres-OS: 54,0 %

ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielles Ansprechen; CR: komplettes Ansprechen; nCR: nahezu komplettes Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; OS: Gesamtüberlebenszeit; PFS: progressionsfreie Überlebenszeit; EFS: ereignisfreie Überlebenszeit; TTP: Zeit bis zum Progress der Erkrankung

Neuropathie wahrscheinlich eine Lenalidomid-basierte Therapie (z. B. Melphalan/Prednison/Lenalidomid) die bessere Wahl ist. Letzteres wird zurzeit in Phase-III-Studien geprüft.

Behandlung des rezidierten und des rezidierten/refraktären Myeloms

Konventionelle Therapien

Alexanian et al. berichteten als erste über die erfolgreiche Wirkung von hoch dosiertem Dexamethason bei Patienten mit refraktärer Myelomerkrankung. Dabei wurden 40 mg Dexamethason pro Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen gegeben, beginnend jeweils an den Tagen 1, 9 und 17 eines 28-tägigen Zyklus [23]. Dieses Schema diente seitdem als Standardtherapie in einer Vielzahl von Meilenstein-Studien

zur Untersuchung neuer Substanzen in der rezidierten/refraktären Krankheitssituation.

Davon ausgehend wurden verschiedene andere konventionelle Chemotherapeutika mit Dexamethason kombiniert, um das Ansprechen von Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer Erkrankung zu verbessern. So kombinierten Barlogie et al. Doxorubicin und Vincristin mit intermittierend gegebenem Dexamethason (VAD) und erzielten damit Ansprechraten von bis zu 65% bei Patienten mit Resistenz gegenüber Alkylanzien [24]. Seither wurden noch mehrere andere Substanzen in Kombination mit Doxorubicin/Dexamethason getestet, unter anderem Melphalan, Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid und Thalidomid. Kritisch gesehen wurden allerdings immer die mögliche Kardiotoxizität von Doxorubicin und der für die Infusion

benötigte zentrale Venenzugang. Dem kann nun teilweise begegnet werden durch pegyliertes Doxorubicin mit einem geringeren Risiko für Kardiomyopathien, verminderter Gewebetoxizität und weniger häufig auftretender Alopezie.

Stammzelltransplantation beim rezidierten Myelom

Autologe Stammzelltransplantation

Zwar wird die Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation hämatopoetischer Stammzellen heute als Standard für jüngere Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom angesehen, ursprünglich wurde dieser Ansatz aber zuerst bei Patienten mit refraktärer Erkrankung eingeführt, um deren Resistenz gegen eine konventionelle Chemotherapie zu überwinden. Mehrere Phase-II-Studien zeigten einen Vorteil sowohl für Patienten mit primär refraktärem Myelom als auch mit rezidivierter Erkrankung, wobei im Median zwei Jahre Rezidivfreiheit und eine Gesamtüberlebenszeit von drei Jahren erzielt wurden. In der rezidierten und refraktären Situation konnten durch eine Stammzelltransplantation progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeiten von bis zu 11 bzw. 19 Monaten erreicht werden – allerdings bei relativ hoher Toxizität und Mortalität [25]. Eine zweite Stammzelltransplantation infolge eines Rezidivs nach der primären Stammzelltransplantation wird voraussichtlich für eine zunehmende Anzahl von Patienten an Bedeutung gewinnen, die von der ersten Stammzelltransplantation mit einem mehr als 2- bis 3-jährigen krankheitsfreien Zeitraum profitierten und auch sonst eher günstige prognostische Faktoren aufweisen. Im Zeitalter der klinischen Anwendung von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ist der optimale Zeitpunkt für eine Transplantation (im Rahmen einer Erstlinien- versus Rezidivtherapie) möglicherweise neu zu bewerten. Dies wird nun in randomisierten Studien geprüft.

Allogene Stammzelltransplantation

Bessere Ergebnisse als nach einer autologen Stammzelltransplantation, sogar potenzielle Heilungschancen, werden von einer allogenen Stammzelltransplantation erwartet. Sie ist allerdings auch mit einer höheren Mortalität verbunden. Vielversprechende Ergebnisse zeigten nicht-myeloablative Konditionierungen mit allogener Stammzelltransplantation von HLA-identischen Spendern bei Patienten mit Rezidiv nach vorangegangener autologer Stammzelltransplantation. Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) traten häufig auf, wobei chronische GvHD mit einem geringeren Risiko für ein Rezidiv assoziiert waren. Daraus ist zu schließen, dass – bei sorgfältiger Auswahl – Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation von einer nichtmyeloablativen, allogenen Stammzelltransplantation profitieren können [26]. Bei stark vorbehandelten oder rezidierten/refraktären Patienten sind die Erfolge allerdings gering [27]. Widersprüchliche Ergebnisse erbrachten fünf Studien, in denen die auto/auto-Tandemtransplantation mit einer doppelten Transplantation aus autologer und nichtmyeloablativer allogener Stammzelltransplantation verglichen wurde. Daher

wird zurzeit die allogene Stammzelltransplantation nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien empfohlen.

Thalidomid beim rezidierten/refraktären multiplen Myelom

Die Wirksamkeit von Thalidomid in Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom wurde zuerst 1999 beschrieben. Es wurde mit Dosierungen im Bereich von 200 bis 800 mg/Tag behandelt (Tab. 6). Die Wirksamkeit der Substanz in der rezidierten/refraktären Situation wurde in mehreren anderen Studien mit einer durchschnittlichen PR+CR-Rate von 29% bestätigt, wie eine Zusammenfassung von 42 Phase-II-Studien erbrachte [28]. Zwar treten unter einer Monotherapie mit Thalidomid nur geringe Raten an tiefen Venenthrombosen auf ($\leq 5\%$), dosisabhängig akkumulierende Nebenwirkungen, unter anderem periphere Neuropathie, Sedierung und Obstipation, erschweren jedoch die Anwendung [29].

Seit In-vitro-Daten belegten, dass Thalidomid die Anti-Myelom-Wirkung von Dexamethason verbessert, wurde diese Kombination in einer Vielzahl klinischer Studien getestet. Dabei wurden Ansprechraten von 51% im Vergleich zu 29% für Thalidomid allein erreicht [46]. Wie oben bereits aufgeführt, ist hier jedoch eine angepasste Antikoagulation erforderlich.

Angesichts der erhöhten Ansprechraten unter der Kombination Thalidomid/Dexamethason bei nur geringer Myelosuppression wurden die beiden Wirkstoffe in verschiedene weitere Kombinationsregime eingefügt (Tab. 6). Dadurch konnten Ansprechraten von 32 bis 76% bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Myelom erzielt werden. Thalidomid/Dexamethason wurde insbesondere mit folgenden Substanzen kombiniert:

- Cyclophosphamid
- Cyclophosphamid/Etoposid
- Liposomales Doxorubicin
- Mehrfachkombination aus Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid (PACE)

Lenalidomid beim rezidierten und rezidierten/refraktären multiplen Myelom

Lenalidomid als Monotherapie zeigte in Phase-I-Studien bei stark vorbehandelten Patienten eine Erfolg versprechende Aktivität, ohne dass unerwünschte Wirkungen wie Somnolenz, Obstipation oder periphere Neuropathie in stärkerem Ausmaß auftraten. Entsprechend der Ergebnisse dieser Studien wurde ein Dosierungsschema von 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus empfohlen.

In zwei großen, multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Len/Dex) versus Dexamethason allein bei Patienten mit rezidiertem und rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom verglichen (Tab. 6). Die in Nordamerika durchgeführte Studie MM-009 und die in Europa und Australien durchgeführte Studie MM-010 umfassten zusammen mehr als 700 Patienten mit fortgeschrittener Myelomerkrankung nach mindestens einer Behandlung [30, 31]. Die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zu Dexamethason führte zu signifikant erhöhten Ansprechraten (CR, PR), längerer medianer Zeit bis zur Progression

Tab. 6. Ausgewählte klinische Studien mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib beim rezidierten multiplen Myelom

Studien	Anzahl Patienten [n]	Behandlungsschemata	Ansprechrate (CR + PR)	Dauer des Ansprechens, progressions-/ereignisfreie Zeit, Gesamtüberleben	Hauptnebenwirkungen
Barlogie et al. (Phase II) [47]	169	– Thalidomid 200–800 mg/d	30 % CR: 2 %	2-Jahres-EFS: 20 % 2-Jahres-OS-Rate: 48 %	> Grad 2: ZNS 25 %; gastrointestinal 16 %; periphere Neuropathie 9 %
Palumbo et al. (Phase II) [48]	1. Rezidiv: 62 2. + weitere Rezidive: 58	– Thalidomid 100 mg/d kontinuierlich plus	56 %	PFS: 17 Monate 3-Jahres-OS-Rate: 60 %	Kribbeln und Taubheitsgefühl 19 %; Obstipation 18 %; Sedierung 13 %
		– Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4 jedes Monats	46 %	PFS: 11 Monate OS: 19 Monate	
Moehler et al. (Phase II) [49]	50	Drei 4-wöchige Zyklen: – Thalidomid 400 mg/d und Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4 plus – Cyclophosphamid 400 mg/m ² /d und Etoposid 40 mg/m ² /d als kontinuierliche Infusion an den Tagen 1–4	65 % CR: 4 %	PFS: 16 Monate OS: nicht erreicht	≥ Grad 3: Infektionen 36 %; kardiovaskuläre Ereignisse 7 %
Dimopoulos et al. (Phase II) [53]	53	Drei bis sechs 4-wöchige Zyklen: – Thalidomid 400 mg/d und Dexamethason 20 mg/d Tage 1–5, 14–18 plus – Cyclophosphamid 150 mg/m ² /d alle 12 Stunden Tage 1–5	60 % CR/nCR: 5 %	TTP: 8,2 Monate OS: 17,5 Monate	Grad 3/4: Neutropenie 18/8 %; TVT 4 %
Weber et al. (MM-009-Studie, Phase III) [31]	353	4-wöchige Zyklen: – Lenalidomid 25 mg/d Tage 1–21 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, in den ersten 4 Zyklen auch 9–12, 17–20 versus	61 % CR: 14,1 %	TTP: 11,1 Monate OS: 29,6 Monate	≥ Grad 3: Neutropenie 41,2 %; TVT/PE 14,7 %; Thrombozytopenie 12 %; Anämie 5,1 %; Pneumonie > 10 %; Fatigue 6 %
		– Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, in den ersten 4 Zyklen auch 9–12, 17–20	19 % CR: 0,6 %	TTP: 4,7 Monate OS: 20,2 Monate	
Dimopoulos et al. (MM-010-Studie, Phase III) [30]	351	4-wöchige Zyklen: – Lenalidomid 25 mg/d Tage 1–21 plus – Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, in den ersten 4 Zyklen auch 9–12, 17–20 versus	60 % CR/nCR: 15,9 %	TTP: 11,3 Monate OS: nicht erreicht	≥ Grad 3: Neutropenie 29,5 %; TVT 11,4 %; Thrombozytopenie 11 %; Anämie 8,6 %
		– Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, in den ersten 4 Zyklen auch 9–12, 17–20	24 % CR/nCR: 3,4 %	TTP: 4,7 Monate OS: 20,7 Monate	
Richardson et al. (APEX-Studie, Phase III) [32]	669	Acht 3-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11 Dann drei 5-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 8, 15, 22 versus	43 % CR/nCR: 16 %	TTP: 6,2 Monate OS: 29,8 Monate DOR: 7,8 Monate	Grad 3/4: Thrombozytopenie 26/4 %; Neutropenie 12/2 %; Anämie 9/1 %; periphere Neuropathie 7/1 %; Diarrhö 7/0 %; Fatigue 5/<1 %; Dyspnoe 5/<1 %
		– Dexamethason 40 mg/d Tage 1–4, 9–12, 17–20 (vier 5-wöchige Zyklen), dann Tage 1–4 (fünf 4-wöchige Zyklen)	18 % CR/nCR: < 1 %	TTP: 3,5 Monate OS: 23,7 Monate DOR: 5,6 Monate	
Orlowski et al. (Phase III) [33]	646	Acht 3-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11 plus – PLD 30 mg/m ² /d Tag 4 versus	48 % CR/nCR: 14 %	TTP: 9,4 Monate DOR: 10,2 Monate	Grad 3/4: Neutropenie 30 %; Thrombozytopenie 22 %; Anämie 9 %; Diarrhö 7 %; Asthenie 6 %; Fatigue 5 %; Hand-Fuß-Syndrom 5 %
		Acht 3-wöchige Zyklen: – Bortezomib 1,3 mg/m ² /d Tage 1, 4, 8, 11	43 % CR/nCR: 11 %	TTP: 6,5 Monate DOR: 7 Monate	

CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; EFS: ereignisfreie Überlebenszeit; OS: Gesamtüberlebenszeit; PFS: progressionsfreie Überlebenszeit; nCR: nahezu komplettes Ansprechen; TTP: Zeit bis zum Progress der Erkrankung; DOR: Dauer des Ansprechens; TVT: tiefe Venenthrombose; PE: pulmonale Embolie; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin

und längerem Gesamtüberleben im Vergleich zur Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason. Inzwischen beträgt die aus Daten beider Studien zusammengefasste Gesamtüberlebenszeit 31 Monate im Dexamethason-Arm und 35 Monate unter der Kombination [54]. In beiden Studien traten im Lenalidomid/Dexamethason-Arm an Grad-3- oder -4-Toxizitäten hauptsächlich Neutropenien (MM-009: 41 %, MM-010: 30 %) und thromboembolische Ereignisse einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien (MM-009: 15 %, MM-010: 11 %) auf. Entgegen der Empfehlungen (s. o.) erhielten die Patienten, die mit der Lenalidomid-haltigen Kombinationstherapie behandelt wurden, in diesen Studien keine antithrombotische Prophylaxe. Aufgrund der ansonsten sehr positiven Studienergebnisse wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason von der FDA und der EMA (European medicines agency) für die Behandlung des rezidierten Myeloms zugelassen.

Bortezomib beim rezidierten und rezidierten/refraktären multiplen Myelom

Nach umfassenden präklinischen Tests und ermutigenden Ergebnissen aus einer Phase-I-Studie wurden zwei multi-zentrische Phase-II-Studien (SUMMIT und CREST) mit Bortezomib zur Behandlung des rezidierten/refraktären Myeloms initiiert. Hierbei wurde der Proteasomen-Inhibitor jeweils zweimal wöchentlich in den ersten beiden Wochen eines 3-wöchigen Zyklus gegeben. Als Standarddosierung etablierten sich 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KO) Bortezomib und gegebenenfalls 20 mg/Tag Dexamethason am Tag der Bortezomib-Infusion und am darauffolgenden Tag.

Es folgte die internationale, randomisierte Phase-III-Studie APEX (Assessment of proteasome inhibition for extending remissions), in der eine Bortezomib-Monotherapie mit Hochdosis-Dexamethason bei rezidierten Patienten mit ein bis drei Vorbehandlungen verglichen wurde [32]. Nach einem verlängerten Follow-up von median 22 Monaten erwies sich die Behandlung mit Bortezomib hinsichtlich Ansprechrate und medianem Gesamtüberleben dem hoch dosierten Dexamethason als überlegen (Tab. 6). Bemerkenswert ist, dass dieser Vorteil ersichtlich wurde, obwohl 62 % der Patienten aus dem Dexamethason-Arm zur Bortezomib-Therapie wechselten, nachdem eine Interimsanalyse einen signifikanten Benefit für die Patienten im Bortezomib-Arm erbracht hatte.

Die häufigsten während einer Bortezomib-Behandlung auftretenden Nebenwirkungen sind Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Periphere Neuropathien sind bei der Mehrzahl der Patienten reversibel und das Einhalten spezieller Therapiemanagement-Empfehlungen kann ihr Auftreten und ihr Ausmaß vermindern.

Aufgrund präklinischer Ergebnisse wurde Bortezomib auch in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen untersucht. In einer Phase-III-Studie erwies sich Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin als signifikant wirksamer als Bortezomib alleine, was die Dauer des Ansprechens, die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung und die 15-Monats-Überlebensrate betraf (Tab. 6) [33]. Diese Resultate waren unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen. Insbesondere ist zu erwähnen, dass auch die Patienten, die vorher unter einer Anthra-

cyclin-haltigen Therapie einen Progress erlitten hatten, von der Kombination profitierten.

In jüngster Zeit wurde für die Kombination von Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) eine hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit berichtet [50]. Weiterhin scheint eine wöchentliche Gabe von Bortezomib eine ähnlich gute Wirksamkeit bei jedoch reduzierter Neurotoxizität aufzuweisen [51].

Spezifische Patientenpopulationen und ihre Behandlung

Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ermöglichen nicht nur die Behandlung des rezidierten und refraktären Myeloms, aktuelle Untersuchungen lassen zudem erwarten, dass nun auch Patientengruppen mit spezifischen Problemen (z. B. hohes Alter, Niereninsuffizienz, ungünstige Zytogenetik inklusive del(13), erhöhtes Beta₂-Mikroglobulin, niedriges Serumalbumin, fortgeschrittener Knochenbefall oder extramedulläres Myelom) individuell und erfolgreich behandelt werden können.

Beispielsweise bewirkte die Kombination Bortezomib plus liposomales Doxorubicin im Vergleich zu Bortezomib allein bei Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren eine längere Zeit bis zur Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob eine Vortherapie Anthracycline oder Thalidomid enthalten hatte. Dagegen war die mit Lenalidomid/Dexamethason erzielte Zeit bis zur Progression bei mit einer Thalidomid-haltigen Therapie vorbehandelten Patienten signifikant kürzer als bei IMiD-naïven Patienten [30, 31].

Bortezomib und Lenalidomid haben sich auch bei älteren Patienten mit rezidiertem/refraktärem Myelom als wirksam und sicher erwiesen [52]. Thalidomid zeigte bei älteren Patienten zwar Wirksamkeit in der First-Line-Therapie, angesichts seiner erhöhten Toxizität sollte die Dosis allerdings reduziert werden. Bei niereninsuffizienten Patienten kann sowohl mit Bortezomib als auch mit Thalidomid wirksam und sicher behandelt werden. Lenalidomid ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in der Dosierung anzupassen. Bei Patienten mit persistierender peripherer Neuropathie wiederum ist eine Lenalidomid-haltige Kombination die Therapie der ersten Wahl. Patienten mit schlechter Prognose, beispielsweise aufgrund einer del(13), können mit Bortezomib oder Lenalidomid erfolgreich behandelt werden, wohingegen Thalidomid in dieser zytogenetischen Risikokonstellation weniger wirksam ist. Auch bei einer Reihe weiterer Faktoren, die bisher mit einer schlechten Prognose einhergingen, hat sich Bortezomib als wirksam erwiesen, etwa bei der Translokation t(4;14), erhöhtem Beta₂-Mikroglobulinspiegel, niedrigem Serumalbuminspiegel, starkem Skelettbefall oder extramedullären Herden. Eine nach wie vor schlechte Prognose scheint allerdings mit einer del(17) verbunden zu sein, deren negative Auswirkungen nicht von den gegenwärtigen Therapien überwunden werden können [35]. Neue Therapie-strategien, welche konventionelle Behandlungsschemata und die drei Substanzen kombinieren, könnten für diese Patienten die Prognose verbessern. Einen Vorschlag für einen Behandlungsalgorithmus für Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom in Abhängigkeit

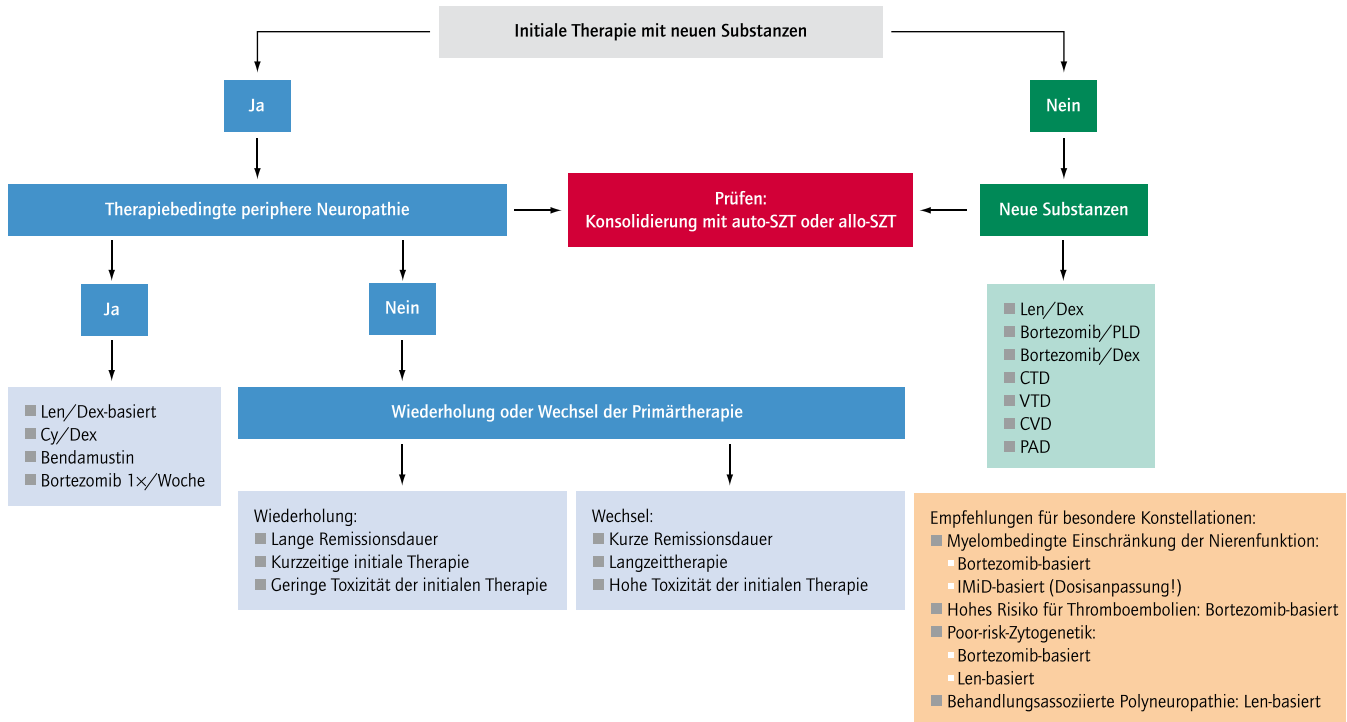


Abb. 1. Behandlungsalgorithmus für Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiple Myelom in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren und Komplikationen
 Len: Lenalidomid; Dex: Dexamethason; Cy: Cyclophosphamid; CTD: Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason; VTD: Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason; CVD: Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason; PAD: Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; IMiD: immunmodulatorische Substanzen

von prognostischen Faktoren und Komplikationen gibt **Abbildung 1** wieder.

Zentrumsspezifisches Vorgehen

Am Myelomzentrum der Medizinischen Universitätsklinik V in Heidelberg wird jedem Patienten im Rahmen der Erstvorstellung eine umfassende Diagnostik angeboten. Neben den Standarduntersuchungen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgen detaillierte Analysen zu zytogenetischen Veränderungen (Interphase-FISH), Bestimmung von Genexpressionsprofilen aus angereicherten Myelomzellen, ein Ganzkörper-CT zur sensitiven Detektion vorhandener Osteolysen oder Osteopenie sowie ein Ganzkörper-MRT zur Erkennung fokaler Herde im Knochenmark und extramedullärer Befallsmuster. Neu diagnostizierten Patienten unter 70 Jahren wird bei klinischer Eignung eine Erstlinientherapie im Rahmen eines Hochdosistherapiekonzepts empfohlen, nach Möglichkeit innerhalb einer klinischen Studie (z. B. der MM5-Studie der GMMG-Studiengruppe). Patienten unter 55 Jahren mit Hochrisiko-Prognosefaktoren wird eine allogene Spendertransplantation, möglichst innerhalb einer klinischen Studie, ermöglicht. Für Patienten jenseits des 70. Lebensjahres oder ohne Eignung zur Hochdosistherapie wird eine Behandlung nach dem MPT(Melphalan/Prednison/Thalidomid)-Schema (Standardrisiko) beziehungsweise VMP(Bortezomib/Melphalan/Prednison)-Schema (Hochrisiko oder Niereninsuffizienz) empfohlen. Alle Patienten mit Rezidiv oder Progress sollten nach Möglichkeit ebenfalls innerhalb von klinischen Studien behandelt werden. Der

Stellenwert der Rezidivtransplantation wird in einer prospektiven Studie evaluiert.

Ausblick

Die in den letzten Jahren stark erweiterte Kenntnis über den Wirkungsmechanismus von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ermöglichte präklinische Untersuchungen, um vielversprechende und möglicherweise synergistisch wirkende Kombinationen zu finden, deren klinische Wirksamkeit dann in prospektiven Studien getestet wurde und wird. Eine Phase-II-Studie mit der Dreierkombination Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason erzielte bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Myelom eine Gesamtansprechrate (CR+PR) von 55%, wobei 36% der Patienten ein komplettes, nahezu komplettes oder sehr gutes partielles Ansprechen erreichten [34]. Ähnlich vielversprechend sind die bereits in der Monotherapie wirksamen Substanzen der 2. Generation aus der Gruppe der Proteasomen-Inhibitoren (Carfilzomib) und der immunmodulatorischen Substanzen (Pomalidomid). Über ein völlig neues Wirkprinzip beim multiplen Myelom verfügt der monoklonale Antikörper *Elotuzumab*, der an eine Myelom-selektive Oberflächenstruktur auf Myelomzellen bindet und dadurch eine immunologische Eradikation dieser malignen Zellen ermöglicht. Die Deacetylasehemmer *Vorinostat* und *Panobinostat* zeigten in Phase-II-Studien beim refraktären/rezidierten Myelom eine gute Wirksamkeit. Diese und eine Reihe weiterer Substanzen müssen allerdings ihre Überlegenheit in Phase-III-Studien erst noch unter Beweis stellen und sind

entsprechend derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien zugänglich.

Fazit

Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib sind die ersten Wirkstoffe, die sowohl auf die Myelomzellen als auch auf die Knochenmarkumgebung wirken. Nachdem ihre Wirksamkeit zunächst bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom nachgewiesen werden konnte, wurden inzwischen auch bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom eine Verbesserung des Gesamtansprechens sowie eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens gezeigt. In zukünftigen randomisierten Studien wird die Ansprechdauer unter First-Line-Therapie mit den drei Arzneistoffen im Hinblick auf den zusätzlichen Nutzen von Hochdosis-Melphalan mit nachfolgender Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten untersucht werden. Um die Effizienz von Therapieschemata bei Erkrankungsrezidiv oder -progress zu steigern sowie Resistenzen zu überwinden – und dies bei möglichst geringer Toxizität –, werden gegenwärtig Kombinationen von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib auf Basis präklinischer Ergebnisse getestet; weitere Studien sind aktiviert oder in Planung [35]. Die neue Behandlungsstrategie, sowohl den Tumor als auch seine Mikroumgebung zu beeinflussen, lässt nicht nur beim multiplen Myelom, sondern auch bei anderen hämatologischen malignen Erkrankungen sowie bei soliden Tumoren eine Verbesserung der Therapieergebnisse erwarten.

Recent advances in the treatment of multiple myeloma

There is mounting evidence that an intimate relationship between malignant plasma cells and the niches of their bone marrow microenvironment plays a pivotal role in myeloma pathogenesis. This knowledge has already transformed the treatment options for myeloma patients. Thalidomide, bortezomib, and lenalidomide, all recently approved for the treatment of myeloma, represent prototypic agents targeting both myeloma cells and the bone marrow milieu. While benefit was first demonstrated in relapsed/refractory disease, improved overall rate and extent of response, as well as progression free and overall survival, can be achieved when they are included in front-line regimens. This new treatment paradigm targeting both the tumor and its microenvironment has great promise to improve patient outcome not only in multiple myeloma, but also in other hematologic malignancies and solid tumors.

Key words: Multiple myeloma, relapsed/refractory disease, stem cell transplantation, induction therapy, maintenance therapy

Interessenkonflikt

Hartmut Goldschmidt erhält Forschungsunterstützung und Honorare von Celgene, Ortho Biotech.

Marc-Steffen Raab: keine Interessenkonflikte.

Literatur

- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175–87.
- Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia* 2009;23:10–24.
- Munshi NC. Plasma cell disorders: An historical perspective. *Hematology* 2008;1:297.
- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–57.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–20.
- Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, et al. Combining chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with ISS allows a stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:1150–7.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91–7.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55–65.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–23.
- Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:124–7.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021–30.
- Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209–14.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
- Harousseau JL, Marit G, Caillot D, Casassus P, et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): An interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:Abstract 56.
- Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, et al. Bortezomib (Velcade®)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs. Thalidomide-Dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:Abstract 73.
- Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–86.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4,012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020–34.
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–94.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–18.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–31.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986;105:8–11.
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310:1353–6.
- Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2173–9.
- Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, Klingemann H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:698–708.

27. Gerull S, Goerner M, Benner A, Hegenbart U, et al. Long-term outcome of nonmyeloablative allogeneic transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:963–9.
28. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132:584–93.
29. Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3377–82.
30. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
31. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
32. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
33. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–901.
34. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, et al. Phase II study of lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), and dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 8545.
35. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008;26:2761–6.
36. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
37. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, et al. Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:57.
38. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:2171–7.
39. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498–505.
40. Orlowski RZ, Peterson BL, Sanford B, Chanan-Khan AA, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B Study 10301. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:797.
41. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, Bertsch U, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;112:653.
42. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, Drach J, et al. Thalidomide-dexamethasone vs. melphalan-prednisone as first line treatment and thalidomide-interferon vs. interferon maintenance therapy in elderly patients with multiple myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:529.
43. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165–72.
44. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients ≥ 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:75.
45. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–66.
46. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81:247–52.
47. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001;98:492–4.
48. Palumbo A, Bertola A, Falco P, Rosato R, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:318–24.
49. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001;98:3846–8.
50. Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, et al. (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330–7.
51. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416–7.
52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:429–35.
53. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:112–7.
54. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147–52.

Therapie des multiplen Myeloms

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum multiplen Myelom ist falsch?

- A Es gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen
- B Es ist durch eine Proliferation und Akkumulation maligner klonaler Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet
- C Bei der Pathogenese spielt die Nischenbildung der Myelomzellen im Knochenmark eine entscheidende Rolle
- D Knochenschmerzen sind oftmals Folge einer Osteoblasten-Aktivierung

2. Epidemiologie – welche Aussage ist richtig?

- A Das multiple Myelom ist die häufigste maligne hämatologische Erkrankung
- B Durchschnittsalter bei Diagnosestellung sind 65–70 Jahre
- C Etwa 4% aller Neoplasien sind multiple Myelome
- D Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer

3. Welches ist keines der CRAB-Kriterien?

- A Serum-Calciumkonzentration $> 10,5$ mg/dl oder $\geq 0,5$ mg/dl über dem Normwert
- B Serum-Creatininkonzentration > 2 mg/dl
- C Hämoglobinkonzentration < 11 g/dl
- D Osteolysen und/oder Osteoporose

4. Zulassung von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib bei multiplem Myelom – was ist korrekt?

- A Thalidomid/Dexamethason ist nur für Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie zugelassen
- B Lenalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinientherapie bei Patienten ab 65 Jahren mit unbehandeltem multiplem Myelom zugelassen
- C Bortezomib ist in Kombination mit Melphalan/Prednison für nicht transplantationsfähige Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom zugelassen
- D Bortezomib ist nicht für die Behandlung des progressiven multiplen Myeloms zugelassen

5. Nebenwirkungen – welche Aussage ist falsch?

- A Die Behandlungsdauer mit Thalidomid hat nachweislich keinen Einfluss auf das Risiko für periphere Neuropathie
- B Myelosuppression ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Lenalidomid
- C Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Bortezomib gehören Obstipation, Übelkeit und Diarrhö
- D Unter Einnahme von Thalidomid und Lenalidomid ist das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen erhöht

6. Thromboseprophylaxe unter Thalidomid – welche Aussage ist falsch?

- A Liegt ein weiterer Risikofaktor vor, wird eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure empfohlen
- B Liegen mehrere Risikofaktoren vor, werden niedermolekulare Heparine in prophylaktischer Dosierung empfohlen
- C Liegen mehrere Risikofaktoren vor, werden Vitamin-K-Antagonisten in therapeutischer Dosierung empfohlen

- D Eine Prophylaxe ist insbesondere bei einer alleinigen Therapie mit Thalidomid erforderlich

7. Welche Aussage zur Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation ist falsch?

- A Das 1-Jahres-Gesamtüberleben war unter Lenalidomid plus 40 mg Dexamethason signifikant besser als in Kombination mit 20 mg Dexamethason
- B Kombinationen mit Thalidomid erzielten höhere Ansprechraten als Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason (VAD)
- C Mit Bortezomib/Dexamethason waren weniger Zweittransplantationen erforderlich als bei VAD
- D Nach Induktion mit Lenalidomid wird eine frühzeitige Stammzellsammlung empfohlen

8. Primärtherapie nicht transplantationsfähiger Patienten – welche Aussage ist falsch?

- A Die Kombination Melphalan/Prednison war mehr als 40 Jahre lang Therapiestandard in dieser Indikation
- B Durch Thalidomid zusätzlich zu Melphalan/Prednison kann das ereignisfreie Überleben verlängert werden
- C Thalidomid/Dexamethason hat sich gegenüber Melphalan/Prednison als überlegen erwiesen
- D Mit Bortezomib zusätzlich zu Melphalan/Prednison konnten signifikant mehr Komplettremissionen erzielt werden

9. Spezifische Patientenpopulationen – welche Aussage ist falsch?

- A Bortezomib hat sich bei älteren Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom als wirksam und sicher erwiesen
- B Bei Niereninsuffizienz ist die Dosierung von Lenalidomid anzupassen
- C Bei Vorliegen einer del(13) wird die Anwendung von Thalidomid empfohlen
- D Bei persistierender peripherer Neuropathie ist eine Lenalidomid-haltige Kombination Therapie der ersten Wahl

10. Welche ist keine der aktuell in klinischen Studien zur Myelom-Therapie getesteten Substanzen?

- A Elotuzumab
- B Filcarzomib
- C Vorinostat
- D Pomalidomid

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 7/8/2010:

1A, 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C, 8B, 9B, 10D



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie des multiplen Myeloms

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002041970019; 1.1.–31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010)

für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Oktober 2010 bis

15. November 2010)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2010 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐

Klinische Studie

Chronische myeloische Leukämie

Dasatinib in der Erstlinientherapie wirksamer als Imatinib

Beim direkten Vergleich von Dasatinib und Imatinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase führte Dasatinib schneller und häufiger zum kompletten zytogenetischen sowie zum guten molekularen Ansprechen. Bei weniger Patienten der Dasatinib-Gruppe kam es zur Progression der Erkrankung.

Für die Erstlinien-Behandlung von Patienten mit CML ist derzeit der Tyrosinkinasehemmer Imatinib (Glivec®) Standard. Dasatinib (Sprycel®) ist für die Zweitlinientherapie von CML-Patienten nach Versagen einer Imatinib-Behandlung zugelassen. Bei diesen Patienten induziert Dasatinib in etwa 50% der Fälle eine komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR). Da bei neu diagnostizierten CML-Patienten die Langzeitprognose bei komplettem zytogenetischem Ansprechen besser ist, wurden in einer Phase-III-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Tyrosinkinasehemmer in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit CML verglichen.

Design

In die offene DASISION-Studie (Dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve CML patients) wurden in 108 Zentren in 26 Ländern 519 neu diagnostizierte CML-Patienten in der chronischen Phase aufgenommen.

Sie erhielten randomisiert Dasatinib 100 mg/Tag (n=259) oder Imatinib 400 mg/Tag (n=260). Bei suboptimalem Ansprechen konnte die Dasatinib-Dosis auf 140 mg, die Imatinib-Dosis auf 600 bis 800 mg erhöht werden. Die Patienten wurden bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität der Therapie behandelt. Sie wurden nach dem Hasford-Risiko-Score stratifiziert. Primärer Endpunkt der Studie war ein bestätigtes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach zwölf Monaten. Weitere Endpunkte waren beispielsweise ein gutes molekulares Ansprechen, die Zeit bis zum guten molekularen Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die Studie läuft derzeit noch, es ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren geplant.

Ergebnisse

Die mediane Behandlungsdauer bei der nun vorgelegten Auswertung lag bei 14 Monaten, im Median erhielten

die Patienten 99 mg Dasatinib bzw. 400 mg Imatinib täglich.

Wie Tabelle 1 zeigt, kam es in der Dasatinib-Gruppe nach zwölf Monaten mit 77% signifikant häufiger zu einem bestätigten CCyR als in der Imatinib-Gruppe mit 66% (p=0,007).

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt war unter Dasatinib die Chance für ein komplettes zytogenetisches Ansprechen um 50% höher als unter Imatinib (log-rank p<0,0001; Hazard-Ratio = 1,53).

Auch ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) war im Dasatinib-Arm signifikant häufiger (Tab. 1). Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR betrug unter Dasatinib 6,3 Monate, unter Imatinib 9,2 Monate.

Alle Risikogruppen nach Hasford profitierten von Dasatinib stärker als von Imatinib. Mit Dasatinib schritt die CML bei fünf Patienten, mit Imatinib bei neun Patienten in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise fort.

Die Therapie mit Imatinib brachen 18,6% der Patienten, die Therapie mit Dasatinib 15,5% der Patienten ab. Schwere Zytopenien waren insgesamt in beiden Behandlungsarmen seltener als in früheren Studien. Schwere Thrombozytopenien waren unter Dasatinib häufiger. Bei 10% der Patienten im Dasatinib-Arm kam es zu einem Pleuraerguss. Schwere Nebenwirkungen traten in beiden Behandlungsarmen selten auf.

Fazit

Aufgrund dieser Daten sollte Dasatinib 100 mg Standard in der Erstlinientherapie der CML werden, so die Schlussfolgerung der Autoren.

Quellen

- Kantarjian H, et al. Dasatinib compared to imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Twelve-month efficacy and safety from the phase III DASISION study. Vortrag ASCO 2010, Chicago 7. Juni 2010, LBA6500, J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA6500).
- Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362:2260–70.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tab. 1. DASISION-Studie: Ansprechraten von CML-Patienten auf eine Erstlinientherapie mit Dasatinib oder Imatinib (KI = Konfidenzintervall)

Ansprechen	Dasatinib (n=259)		Imatinib (n=260)		p-Wert
	n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)	
Bestätigtes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten	199	77 (71–82)	172	66 (60–72)	0,007
Komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten	216	83 (78–88)	186	72 (66–77)	0,001
Gutes molekulares Ansprechen zu jedem Zeitpunkt	135	52 (46–58)	88	34 (28–40)	<0,0001
Gutes molekulares Ansprechen nach 12 Monaten	119	46 (40–52)	73	28 (23–34)	<0,0001

PRIMA-Studie

Rituximab als Erhaltungstherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom

Bei Patienten mit follikulärem Lymphom wird durch die kontinuierliche Gabe von Rituximab (MabThera®) die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv um die Hälfte verringert. Dies ergab die Phase-III-Studie PRIMA (Primary rituximab and maintenance), in die 1 217 Patienten mit follikulärem Lymphom aufgenommen worden waren.

Etwa 20 % der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) leiden an einem follikulären Lymphom. Meist wird es zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Es handelt sich um ein so genanntes Low-Grade-Lymphom, das langsam wächst. Obwohl das follikuläre Lymphom nicht heilbar ist, können die Patienten von verlängerten Remissionen profitieren. Die in den letzten Jahren erzielten Therapiefortschritte haben zu einer erhöhten Ansprechraten und einer verlängerten Ansprechdauer geführt, was in der Folge zu einer verbesserten Überlebensrate führte. In verschiedenen Studien konnte auch gezeigt werden, dass die Patienten von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab profitieren können, und zwar Patienten mit Rezidiv nach Chemotherapie ohne oder mit Rituximab oder Patienten nach einer Erstlinienbehandlung mit Chemotherapie oder mit Rituximab allein. Unklar waren bislang Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer Erstlinien-

behandlung mit Chemotherapie plus Rituximab.

Diese Frage wurde nun in der PRIMA-Studie untersucht.

Design

Aufgenommen wurden 1 217 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. Die Initialtherapie bestand aus acht Zyklen Rituximab plus Chemotherapie mit

- CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, acht Zyklen),
- CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison, sechs Zyklen) oder
- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, sechs Zyklen).

Patienten, die auf die Initialtherapie angesprochen hatten, wurden randomisiert über zwei Jahre alle zwei Monate mit Rituximab (375 mg/m² i. v.) als Erhaltungstherapie weiterbehandelt oder nur beobachtet.

Eingeschlossen waren bisher nicht behandelte Patienten über 18 Jahre mit histologisch bestätigtem follikulärem Lymphom Grad 1, 2 oder 3, bei denen aufgrund der Symptomatik eine Initialtherapie notwendig war. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung; zu den sekundären Endpunkten gehörten ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben, Zeit bis zur nächsten gegen das Lymphom gerichteten Therapie oder Chemotherapie, Ansprechraten am Ende der Erhaltungstherapie, Verträglichkeit und Lebensqualität.

Ergebnisse

Von den 1 217 in die Studie eingeschlossenen Patienten erreichten 1 018 Patienten ein partielles oder komplettes Ansprechen nach der Initialtherapie. Mit Rituximab wurden in der Erhal-

tungsphase 505 Patienten behandelt, 513 wurden beobachtet. Die demographischen Parameter der Patienten waren vergleichbar.

Nach zwei Jahren waren in der Rituximab-Gruppe 82 % der Patienten, in der Beobachtungsgruppe 66 % ohne Progression (Hazard-Ratio [HR] 0,50, 95 %-Konfidenzintervall 0,39–0,64; $p < 0,0001$) (Abb. 1).

Die Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit zeigte sich konsistent in allen Subgruppen, sie war also unabhängig von Alter, Geschlecht, Induktionstherapie oder vorherigem Ansprechen auf die Induktionstherapie (partiell oder komplettes Ansprechen).

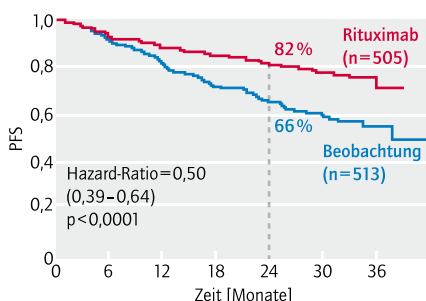
In den sekundären Endpunkten war Rituximab der Vergleichsgruppe ebenfalls signifikant überlegen. So war bei den Patienten der Rituximab-Gruppe die Zeit bis zur nächsten Lymphomtherapie (HR 0,61; $p = 0,0003$) oder bis zur nächsten Chemotherapie (HR 0,60; $p = 0,0011$) signifikant verlängert.

Wie erwartet, waren Infektionen und Neutropenien bei den Patienten in der Rituximab-Gruppe häufiger als in der Beobachtungsgruppe. Aus Verträglichkeitsgründen brachen 10 Patienten im Rituximab-Arm und einer in der Vergleichsgruppe die Behandlung ab. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen vergleichbar.

Kommentar

Diskutant Prof. Dr. Richard I. Fisher, Rochester (USA), betonte, dass bei der Behandlung von Lymphomen in den letzten fünf Jahren mehr Fortschritte als in den 30 Jahren zuvor erzielt werden konnten. Die Ergebnisse der PRIMA-Studie hätten nun den Nachweis dafür erbracht, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach Induktion mit Rituximab plus Chemotherapie sinnvoll ist. Sie sei bei allen Rituximab-empfindlichen Patienten nach allen Behandlungsregimen angezeigt.

Bislang noch unklar ist, ob eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder eine Wiederbehandlung bei Progression besser ist, dies wird derzeit in der ECOG-Studie 4402 (RESORT) untersucht. Offen ist ferner, welches die optimale Therapiestrategie ist – wie viel, wie oft, wie lang, und ob eine Erhal-



Patienten							
Rituximab	505	472	443	336	230	103	18
Beobachtung	513	469	411	289	195	82	15

Abb. 1. PRIMA-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei Erhaltungstherapie mit Rituximab im Vergleich zu Beobachtung [nach Salles]

tungstherapie auch bei Patienten eingesetzt werden soll, die gegen Rituximab resistent sind. Fazit von Fisher: „But the world is really better than before“.

Quellen

Salles GA, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. Vortrag ASCO Annual

Meeting, Chicago, 6. Juni 2010; J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 8004).
Fisher RI, Diskutant 2010 ASCO Annual Meeting, 6. Juni 2010, Chicago.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

— Bücherforum —

Hämatologische Erkrankungen Ein diagnostisches Handbuch

Von Helmut Löffler und Torsten Haferlach
(Hrsg.). Springer Verlag, Berlin 2010. XVI,
300 Seiten, 200 Abbildungen, 180 in Farbe.
Gebunden. 99,95 Euro.

Vor drei Jahrzehnten beruhte die Diagnostik hämatologischer Erkrankungen noch überwiegend auf der Zytomorphologie, das heißt der Betrachtung gefärbter Blut- und Knochenmarkausstriche unter dem Mikroskop. Mithilfe zusätzlicher zytochemischer Untersuchungen, beispielsweise der Peroxydasereaktion oder der PAS-Reaktion, wurde dann versucht, die akute Leukämie in die entsprechende Subentität einzuordnen. Vor 20 bis 30 Jahren konnte von einem Hämatologen auch noch erwartet werden, dass er in den meisten Aspekten der hämatologischen Diagnostik kompetent war und sein Wissen an jüngere Kollegen weitervermitteln konnte. Auch heute muss der junge Hämatologe in der Facharztprüfung die wichtigsten Grundlagen der Zytomorphologie kennen, doch sind Detailkenntnisse über die zwischenzeitlich entdeckten molekulargenetischen Daten, die seit 2008 auch in die R.E.A.L.-Klassifikation (Revised European-American Lymphoma Classification) eingearbeitet wurden, in der technischen Ausführung und Interpretation zu komplex, um sie im kleineren hämatologischen Labor einer Abteilung überhaupt noch anbieten zu können. In dem

diagnostischen Handbuch von Löffler und Haferlach werden nun die uns vertrauten zytomorphologischen und zytochemischen Bilder durch molekulargenetische Befunde ergänzt, die beispielsweise mittels Zytogenetik, FISH, 24-Farben-FISH (nach Zytogenetik) oder FACS erstellt wurden, das heißt mit Methoden, die nur noch im Speziallabor mit entsprechender Expertise durchführbar sind. Dennoch stehen in diesem diagnostischen Handbuch die zytomorphologischen Abbildungen ganz im Vordergrund, während die Molekulargenetik nur exemplarisch bei bestimmten Krankheitsentitäten zur definitiven Absicherung der Diagnose zusätzlich aufgeführt ist. Anhand von 800 Abbildungen von sehr guter Bildqualität werden beginnend mit Störungen der Erythropoese systematisch alle hämatologischen Krankheitsbilder besprochen. Viele dieser Abbildungen entsprechen denen, die wir schon vor 30 Jahren unter dem Mikroskop gesehen haben. Wenn wir jedoch zum Kapitel der akuten myeloischen Leukämie (AML) kommen, so erkennen wir, dass es inzwischen eine sehr komplexe Einteilung der akuten Leukämien in 24 Subentitäten wie etwa den „Subtyp Id:AML mit t(9/11) (p22;q23);MLL3-MLL“ gibt. Dies führt uns vor Augen, dass es in Zukunft für den klinisch tätigen Hämatologen immer schwieriger werden wird, den Überblick über den durch die molekulargenetische Diagnostik gewonnen Wissenszuwachs bei AML zu behalten, der eine differenziertere Beurteilung



der Prognose ermöglicht. Das soll uns aber nicht entmutigen, das diagnostische Handbuch von Löffler und Haferlach zu den hämatologischen Erkrankungen griffbereit auf dem Schreibtisch liegen zu haben, um uns dann weiter zu informieren, wenn wir beispielsweise aus dem Speziallabor einen Befund unter dem „Subtyp Ig:AML mit t(1;22)(p13;q13) RBM15-MKL1“ (Megakaryoblastenleukämie) erhalten. Welches Risiko, welche Prognose haben Patienten mit diesem Subtyp einer AML? Darüber hinaus dürfte dieses diagnostische Handbuch für alle angehenden Hämatologen, die sich der Facharztprüfung zu unterziehen haben, ein empfehlenswertes Hilfsmittel sein, um auf die praktischen Prüfungsfragen am Mikroskop vorbereitet zu sein, wenn auch zytomorphologische Abbildungen in einem Lehrbuch die eigene Expertise am Mikroskop nicht ganz ersetzen können.

Prof. Dr. med. Erhard Hiller,
München

Aus Forschung und Entwicklung

Amyotrophe Lateralsklerose

Keine Besserung durch Lithium-Zusatztherapie

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie ergab sich keine Wirksamkeit von Lithium in Kombination mit Riluzol bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose.

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene progressive neurologische Erkrankung mit Befall des ersten und zweiten motorischen Neurons, die mit rasch progredienten Paresen, Muskelatrophien, Schluckstörungen und letztendlich Ateminsuffizienz einhergeht. Die einzige therapeutische Maßnahme, die bisher zu einer Verlangsamung der Erkrankung führt, ist die Behandlung mit dem Glutamat-Antagonisten Riluzol (Rilutek®). In Zellkultur- und Tierexperimenten zeigte auch Lithium eine Schutzwirkung bei exzitatorischen Einflüssen (z. B. NMDA-Rezeptor-vermittelte Glutamat-Toxizität). Eine Pilotstudie hatte zudem auf eine Wirkung von Lithium bei Patienten mit ALS hingewiesen. Deshalb wurde nun zur Prüfung der Wirksamkeit eine prospektive Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Alle Patienten waren mit Riluzol in stabiler Dosierung vorbehandelt und erhielten es weiterhin. Eine Hälfte der Patienten erhielt Lithiumcarbonat in Kapseln à 150 mg und wurde auf einen

Lithium-Serumspiegel zwischen 0,4 und 0,8 mEq/l eingestellt. Die andere Hälfte der Patienten erhielt ein entsprechendes Placebo.

Der primäre Endpunkt war der Zeitraum bis zu einer Verschlechterung auf der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) um mindestens 6 Punkte oder Tod. Die 12 Items der ALSFRS-R betreffen bulbäre Symptome, Fein- und Grobmotorik sowie Atmung; bei normaler Funktion in allen Items werden 48 Punkte erreicht. Die Ausgangswerte in der vorliegenden Studie betrugen 38,4 Punkte in der Lithium-Gruppe und 36,5 Punkte in der Placebo-Gruppe.

Nach Einschluss von 84 Patienten oder nach 55 Endpunkten sollte eine Interimsanalyse durchgeführt werden. Bei der ersten Interimsanalyse hatten 22 der 40 Patienten der Lithium-Gruppe und 20 von 44 Patienten in der Placebo-Gruppe den Endpunkt erreicht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Differenz der Abnahme des Punktwerts auf der ALSFRS-R zwischen Lithium und Placebo betrug 0,15. Die

Studie wurde beendet, da die weitere statistische Analyse ergab, dass kein therapeutischer Effekt zu erwarten sei, wenn die Studie fortgeführt würde.

Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Stürze und Rückenschmerzen waren häufiger in der Lithium-Gruppe als in der Placebo-Gruppe.

Kommentar

Diese Studie zeigt, dass die Ergebnisse, die aus Tierexperimenten gewonnen wurden, nämlich dass Lithium am NMDA-Rezeptor wirksam ist, nicht auf klinische Wirkungen beim Menschen extrapoliert werden können. Die Studie war so angelegt, dass sie im Falle einer Unwirksamkeit von Lithium rechtzeitig abgebrochen werden konnte, um nicht zu viele Patienten der aktiven Therapie auszusetzen.

Nach wie vor steht für die Behandlung der amyotrophischen Lateralsklerose nur Riluzol zur Verfügung. Eine kausale Therapie ist weiterhin nicht verfügbar.

Quelle

Aggarwal SP, et al. and the Northeast and Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis consortia. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481-8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Ipilimumab

Fortschritt für Patienten mit malignem Melanom?

Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom, die mit dem monoklonalen Antikörper Ipilimumab ohne oder mit gp100-Vakzine behandelt wurden, lebten signifikant länger als nur mit der Vakzine behandelte Patienten. Dies ergab eine multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit 676 Patienten.

In den letzten drei Jahrzehnten hat die Inzidenz des metastasierten malignen Melanoms zugenommen und die Sterblichkeit ist stärker als bei den meisten

anderen Krebsformen gestiegen. Patienten mit Fernmetastasen überleben im Median weniger als ein Jahr. Für die Behandlung des metastasierten Mela-

noms ist nach der Erstlinientherapie bislang keine weitere Behandlung zugelassen, die Patienten werden meist in Studien behandelt. Bisher konnte für keine Therapie nachgewiesen werden, dass sie das Gesamtüberleben dieser Patienten verlängert.

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der das zytosolische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) blockiert. CTLA-4 verringert die T-Zellaktivierung. Bei seiner Hemmung durch Ipilimumab wird das Immunsystem aktiviert und kann Krebszellen zerstören. In Phase-II-Studien hatte sich Ipilimumab in Monothera-

pie und in Kombination mit anderen Substanzen wie Vakzinen bei Patienten mit malignem Melanom als wirksam erwiesen. Die gp100-Vakzine kann eine Immunreaktion auslösen, hat aber selbst nur eine begrenzte Antitumoraktivität.

In einer Phase-III-Studie in 125 Zentren wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab plus Placebo (n=137), Ipilimumab plus gp100-Vakzine (n=403) und gp100-Vakzine plus Placebo (n=136) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium III/IV) verglichen. 82 Patienten hatten bei Studieneinschluss zerebrale Metastasen. Vorgesehen waren vier Behandlungen alle drei Wochen.

Primärer Endpunkt war zunächst die Ansprechraten (komplettes und partielles Ansprechen). Aufgrund der Ergebnisse von Phase-II- und -III-Studien wurde Anfang Januar 2009 das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt definiert, wobei

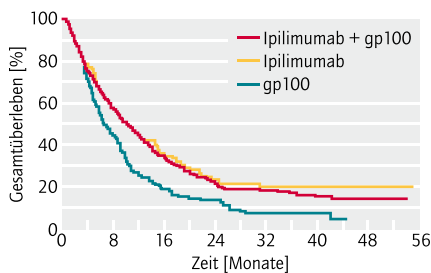


Abb. 1. Gesamtüberleben von vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom bei Therapie mit Ipilimumab plus gp100-Vakzine, Ipilimumab oder gp100-Vakzine [nach Hodi]

Tab. 1. Überlebensraten nach 12, 18 und 24 Monaten Nachbeobachtungszeit

Behandlung	Überlebensrate [%]		
	12 Monate	18 Monate	24 Monate
Ipilimumab-Monotherapie	45,6	33,2	23,5
Kombination Ipilimumab + gp100	43,6	30,0	21,6
Kontrolle (gp100)	25,3	16,3	13,7

zwischen der Ipilimumab-Gruppe mit Vakzine und der Vakzine-Gruppe allein verglichen wurde.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 21,0 Monate in der Ipilimumab-plus-gp100-Gruppe, 27,8 Monate in der Ipilimumab-Gruppe und 17,2 Monate in der gp100-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Kombinationsgruppe bei 10,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 8,5–11,5), in der gp100-Gruppe bei 6,4 Monaten (95%-KI 5,5–8,7) (Hazard-Ratio 0,68; $p < 0,001$) (Abb. 1).

Der sekundäre Endpunkt medianes Überleben in der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe lag bei 10,1 Monaten (95% KI 8,0–13,8) (HR 0,66; $p = 0,003$). Die Überlebensraten nach 12, 18 und 24 Monaten lagen bei Ipilimumab-Behandlung (plus Placebo oder gp100-Vakzine) jeweils höher als in der Kontrollgruppe (Tab. 1).

Auch die Ansprechraten waren in beiden Ipilimumab-Gruppen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Der monoklonale Antikörper führte bei 10 bis 14% der Patienten zu schweren unerwünschten Wirkungen

wie Hautausschlag und Kolitis, während in der Vergleichsgruppe etwa 3% der Patienten von schweren Nebenwirkungen betroffen waren. Bei einzelnen Patienten unter Ipilimumab waren die unerwünschten Wirkungen lebensbedrohlich und therapielimitierend.

Fazit

Die Daten dieser Phase-III-Studie belegen, dass erstmals mit einer neuen Therapie, nämlich dem Antikörper Ipilimumab, bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden konnte.

Quellen

- O'Day S, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. ASCO 2010, Chicago, 7. Juni 2010.
- Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711–23.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kopf-Hals-Tumoren

Ermutigende Ergebnisse mit irreversiblen Tyrosinkinasehemmer BIBW 2992

Erstmals konnten mit einem Tyrosinkinasehemmer, nämlich BIBW 2992, bei Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Tumoren im Trend bessere Wirkungen als mit Cetuximab gesehen werden. Dies belegen die vorläufigen Ergebnisse einer noch laufenden Phase-II-Studie.

Weltweit sind 6% aller Karzinome Kopf-Hals-Tumoren. Pro Jahr erkranken etwa 644 000 Menschen neu und 350 000 sterben an einem Kopf-Hals-Tumor. Bei Patienten mit rezidivierender oder metastasierter Erkrankung ist die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 6 bis 10 Monaten

extrem schlecht. Fast alle Tumoren exprimieren epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) in hohen Konzentrationen, dies ist mit schlechter Prognose und verkürzter Überlebenszeit assoziiert. Derzeit gibt es keine Standardtherapie für diese Patienten. Bei Patienten, die auf eine Platin-

haltige Chemotherapie nicht ansprechen, konnte mit Cetuximab in Monotherapie eine Ansprechraten von 13% und eine Zeit bis zur Progression von 70 Tagen erreicht werden.

BIBW 2992 versus Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

BIBW 2992 (Abb. 1) ist ein neuer kleinmolekularer Kinasehemmer, der die

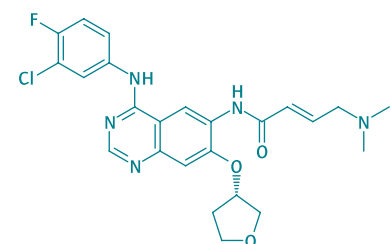


Abb. 1. BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)

Aktivität von EGFR und von humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor HER-2 blockiert. Er bindet irreversibel an seine Zielstrukturen und ist auch bei EGFRvIII-Mutation aktiv. Nach den Ergebnissen von Phase-I-Studien ist BIBW 2992 in der Verträglichkeit mit anderen EGFR-Tyrosinkinasehemmern vergleichbar.

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von BIBW 2992 (50 mg/Tag) und Cetuximab (400/250 mg/m² i.v. wöchentlich) verglichen. 120 Patienten mit metastasierten oder rezidierten Kopf-Hals-Tumoren nach Platin-basierter Therapie wurden in Stufe 1 bis zur Progression oder nicht akzeptablen Toxizität behandelt, anschließend wechselten sie in Stufe 2 in die jeweils andere Therapiegruppe.

Primärer Endpunkt war die Verkleinerung der Zielläsion vor dem Cross-over, sekundäre Endpunkte waren in Stufe 1 die Ansprechraten und das progres-

sionsfreie Überleben, in Stufe 1 und 2 das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit. Beim ASCO 2010 wurden vorläufige Ergebnisse nach Stufe 1 der Studie, also vor dem Cross-over vorgestellt.

In beiden Gruppen wurden je 60 Patienten im Durchschnittsalter von 58 Jahren behandelt. Fast 90% waren Männer. Über 70% waren operiert, über 90% bestrahlt worden. Mehr als 30% hatten vorher keine Chemotherapie für die rezidierte metastasierte Erkrankung erhalten. Die Patienten waren in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0–1), gegen Ende der Studie wurden jedoch auch vier Patienten mit ECOG PS 2 aufgenommen.

Häufig Hautreaktionen und Durchfall

Bei den Nebenwirkungen waren Hautreaktionen bei mehr als 70% der Patienten in beiden Armen sehr häufig, davon hatten 10 bis 15% Grad ≥ 3 .

Durchfälle kamen bei BIBW 2992 (etwa 75%) deutlich häufiger vor als bei Cetuximab (etwa 15%), schwere Durchfälle traten bei 23,4% der Patienten mit BIBW 2992 und bei 6,7% der Patienten in der Cetuximab-Gruppe auf.

Trend zu höherer Aktivität

BIBW 2992 zeigt nach den ersten Ergebnissen im Vergleich zu Cetuximab einen Trend zu einer höheren Aktivität (Abb. 2). Bei 21,7% der Patienten konnte mit BIBW 2992 und bei 13,3% mit Cetuximab ein partielles Ansprechen erreicht werden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der BIBW-2992-Gruppe 16 Wochen und in der Cetuximab-Gruppe 10 Wochen. Die Daten sind allerdings aufgrund der kleinen Patientenzahlen mit großer Vorsicht zu betrachten.

Mit BIBW 2992 steht nun erstmals ein Tyrosinkinasehemmer mit Aktivität bei Kopf-Hals-Tumoren zur Verfügung, der anscheinend mindestens gleich gut wie Cetuximab wirkt. Die Ansprechraten war in der vorliegenden Studie etwa doppelt so hoch wie bei anderen bisher untersuchten Tyrosinkinasehemmern. Allerdings wies Diskutantin Dr. Lisa Licitra, Mailand, darauf hin, dass Ungleichgewichte in den beiden Patientengruppen zu dem guten Ergebnis beigetragen haben könnten.

Quellen

Seiwert T, et al. BIBW 2992 versus cetuximab in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer (SCCHN) after failure of platinum-containing therapy with a cross-over period for progressing patients: Preliminary results of a randomized, open-label phase II study. Vortrag ASCO 2010, Chicago 7. Juni 2010, J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 5501).

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen



Abb. 2. Primärer Endpunkt: Tumorgößenveränderung (Zielläsion) vor dem Wechsel auf Stufe 2 [nach Seiwert et al.]

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Therapiehinweise

Morbus Pompe

Behandlungserfolge mit Alglucosidase alfa bei der späten Krankheitsform

Bei Patienten mit einer späten Form der Pompe-Krankheit konnte in einer randomisierten Doppelblindstudie eine Behandlung mit Alglucosidase alfa über einen Zeitraum von 18 Monaten die Gehfähigkeit verbessern und die Lungenfunktion stabilisieren.

Morbus Pompe ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Verursacht wird sie durch einen genetischen Defekt des Enzyms *saure Alpha-Glucosidase* (*saure Maltase*), das entweder ganz fehlt oder nur eingeschränkt aktiv ist. Dadurch wird der durch dieses Enzym katalysierte Glykogenabbau in den Lysosomen nicht mehr ausreichend durchgeführt. Betroffen sind vor allem Muskelzellen. Glykogen akkumuliert in den Lysosomen, zerstört diese und anschließend die Muskelzelle. Die Pompe-Krankheit wird deshalb auch als Glykogenspeicherkrankheit Typ II oder als Myopathie bei Mangel an saurer Maltase bezeichnet.

Die Erkrankung kann in allen Altersgruppen auftreten. Bei der klassischen *infantilen Form* im Säuglingsalter führt die Ablagerung von Glykogen in der Herz-, Skelett- und Atemwegsmuskulatur zu schwerer Kardiomyopathie, Hypotonie und Atemversagen. In der Regel tritt der Tod durch Herzversagen innerhalb des ersten Lebensjahrs ein. Die *späte Form* des Morbus Pompe („late-onset“) wird je nach Krankheitsbeginn in eine juvenile und eine adulte Form unterteilt. Der Verlauf der späten Pompe-Krankheit ist nicht einheitlich, das Fortschreiten der Erkrankung nicht vorhersehbar. Die Glykogenablagerung bleibt hauptsächlich auf die Skelett- und Atemmuskulatur beschränkt, was sich in einer fortschreitenden Muskelschwäche der Atemmuskulatur sowie der rumpfnahen Skelettmuskulatur (Oberarm, Becken/Oberschenkel) äußert. Todesursachen sind in der Regel Atemversagen oder andere Lungenprobleme wie Pneumonie.

Lange Zeit gab es für Morbus Pompe keine krankheitsspezifischen Behandlungsmöglichkeiten. Die Maßnahmen reichten von proteinreicher Ernährung über Atem- und Krankengymnastik bis hin zur künstlichen Beatmung und Ernährung. Erst seit 2006 steht mit *Alglucosidase alfa* (Myozyme®) eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Dabei handelt es sich um eine rekombinante Form der humanen sauren Alpha-Glucosidase. Das Glykoprotein wird mithilfe rekombinanter DNS-Technologie aus Zellkulturen der Ovarien chinesischer Hamster gewonnen. Zugelassen wurde Alglucosidase alfa als Orphan-Drug aufgrund erfolgversprechender Ergebnisse aus offenen Studien mit Patienten mit infantilem Morbus Pompe. Für Patienten mit der späten Krankheitsform lagen bislang nur kleine, nicht kontrollierte Studien vor.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Alglucosidase alfa bei Patienten mit später Pompe-Krankheit zu untersuchen. Die Studie wurde zwischen September 2005 und September 2007 an acht klinischen Zentren in den USA und Europa mit 90 ambulant betreuten Patienten zwischen 10 und 70 Jahren mit gesicherter Diagnose eines Morbus Pompe durchgeführt. Ausgeschlossen waren Patienten, die invasive Beatmungshilfen oder nichtinvasive Sauerstoffzufuhr im wachen, aufrechten Zustand benötigten. Die Probanden wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 zwei Behandlungsarmen zugeordnet:

- Alglucosidase alfa, 20 mg/kg Körpergewicht (n=60 Patienten)
- Placebo (n=30 Patienten)

Die Studienmedikationen wurden über einen Zeitraum von 78 Wochen jeweils zweiwöchentlich intravenös infundiert. Die zwei primären Studienendpunkte waren die Strecke, die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegt wurde, sowie die forcierte Vitalkapazität (% vom Sollwert) in aufrechter Haltung.

Studienergebnis

Nach 78 Wochen hatte in der mit Alglucosidase alfa behandelten Gruppe

Tab. 1. Patientencharakteristika und Wirkung von Alglucosidase alfa auf Gehstrecke und Lungenfunktion bei Patienten mit spät beginnendem Morbus Pompe [van der Ploeg et al.]

Parameter	Alglucosidase alfa (n=60)	Placebo (n=30)	Verum-Placebo-Differenz	p-Wert
Alter bei Behandlungsbeginn [Jahre] (Mittelwert, Spanne)	45,3 (15,9–70,0)	42,6 (10,1–68,4)	K.A.	0,32
Erkrankungsdauer [Jahre] (Mittelwert, Spanne)	9,0 (0,3–24,8)	10,1 (0,5–31,3)	K.A.	0,48
Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest [m]				
Baseline	332,2	317,9		
Woche 78	357,9	313,1		
Veränderung (95%-KI)	+25,13 (10,07; 40,19)	–2,99 (–24,16; 18,18)	+28,12 (2,07; 54,17)	0,03
Forcierte Vitalkapazität [% des Sollwerts]				
Baseline	55,4	53,0		
Woche 78	56,7	50,7		
Veränderung (95%-KI)	+1,20 (–0,16; 2,57)	–2,20 (–4,12; –0,28)	+3,40 (1,03; 5,77)	0,006

K.A.: keine Angabe; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest zugenommen. In der Placebo-Gruppe hatte die forcierten Vitalkapazität abgenommen. Für beide Messgrößen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Alglucosidase-alfa- und der Placebo-Gruppe (Tab. 1).

Als weitere Parameter wurden die Muskelkraft in Armen und Beinen, der maximale inspiratorische und expiratorische Druck und die körperliche Leistungsfähigkeit gemäß SF-36-Fragebogen (physische Komponente) ermittelt. Lediglich beim maximalen expiratorischen Druck ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Alglucosidase alfa.

In beiden Studiengruppen traten unerwünschte Wirkungen (UAW), schwere UAW, behandlungsrelevante UAW sowie mit der Infusion zusammenhängende Reaktionen in einer vergleichbaren Häufigkeit auf. In der Regel

zeigten diese Ereignisse einen leichten oder moderaten Verlauf. Einige Nebenwirkungen wurden allerdings nur im Verum-Arm beobachtet, jeweils mit einer Häufigkeit von 5 bis 8%. Dazu zählten anaphylaktische Reaktionen, mit der Infusion in Verbindung stehende Urtikaria, Gesichtsrötung, Hyperhidrose, Schmerzen in der Brust, Erbrechen sowie ein erhöhter Blutdruck. Fünf Patienten aus der Alglucosidase-alfa-Gruppe und vier Patienten aus der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab.

Fazit

Die vorliegenden Daten belegen eine positive, wenn auch geringe Wirkung von Alglucosidase alfa auf die zurückgelegte Wegstrecke und die Lungenfunktion bei Patienten mit später Pompe-Krankheit. Dies deutet auf eine Stabilisierung der proximalen

Gliedmaßen und eine Stärkung der Atemmuskulatur hin. Allerdings wurden die Ergebnisse in einem kleinen Patientenkollektiv gewonnen. Um die Progression einer klinisch so heterogenen Erkrankung richtig beurteilen zu können, sind deshalb weitere Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit nötig.

Bei einem Körpergewicht von 60 kg und einer Dosierung von 20 mg/kg alle 14 Tage belaufen sich die Therapiekosten auf etwa 400 000 Euro pro Jahr.

Quelle

Van der Ploeg AT, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-406.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

NSCLC in operablen Stadien

Adjuvante Chemotherapie verbessert 5-Jahres-Überleben

Patienten mit operablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie beziehungsweise von einer adjuvanten Chemo- plus Strahlentherapie. Dies ergaben zwei Metaanalysen mit Patientendaten aus Studien seit 1965.

Rund 85% aller Lungenkarzinome sind nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC, non-small-cell lung cancer). Die Prognose der NSCLC-Patienten ist immer noch schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 bis 15%. Nur bei etwa 25% der Patienten ist eine potenziell kurative Resektion des Karzinoms möglich. Aber selbst bei diesen Patienten liegt das Langzeitüberleben deutlich unter dem von Patienten mit anderen häufigen Tumorentitäten. Auf der Basis von Studien, in denen durch adjuvante Chemotherapie eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 4–15% erzielt werden konnte, wurde die adjuvante Chemotherapie Teil des Therapiestandards bei kurativ reseziertem Stadium-II- und bei Stadium-III-NSCLC.

In zwei neuen Metaanalysen der NSCLC Meta-analyses Collaborative

Group wurde der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie, mit oder ohne zusätzliche Strahlentherapie, anhand individueller Daten von Patienten mit operablem NSCLC aus verschiedenen Studien untersucht.

Methodik

In zwei Metaanalysen wurde unter anderem das Gesamtüberleben von Patienten mit operablem NSCLC in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie verglichen:

- Operation plus adjuvante Chemotherapie versus alleinige Operation
- Operation plus Chemo- und Strahlentherapie versus Operation plus Radiotherapie

Eingeschlossen wurden randomisierte Studien mit Patientengruppen, die entsprechend den zu vergleichenden Regimen behandelt worden waren,

also keine zusätzlichen Therapien oder vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten. Die Randomisierung in den einzelnen Studien sollte ab dem 1. Januar 1965 erfolgt sein. Es wurden unter anderem Angaben über Alter, Geschlecht, Ausmaß der Resektion, Tumorstadium, Histologie, Allgemeinzustand sowie Zeitpunkt der Randomisierung, Rezidive und Überleben gesammelt und die Daten auf Vollständigkeit, Validität und Konsistenz überprüft.

Primärer Endpunkt beider Metaanalysen war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das rezidivfreie Überleben, also die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Rezidivs oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Anzahl der noch lebenden bzw. rezidivfreien Patienten wurde zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups im Jahr 2009 festgestellt. Die Ergebnisse der Metaanalysen wurden jeweils anhand der Daten der Intention-to-treat-Population ermittelt.

Ergebnisse

Die erste Metaanalyse (Operation plus Chemotherapie vs. alleinige Operation) basiert auf 34 Studienvergleichen (die

Daten stammen aus 26 publizierten Studien) mit insgesamt 8 447 NSCLC-Patienten (Tab. 1). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 5,5 Jahre. Insgesamt wurden 3 323 Todesfälle registriert.

Durch die adjuvante Chemotherapie konnte im Vergleich zur alleinigen Operation ein besseres Ergebnis beim Gesamtüberleben erzielt werden (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,81–0,92; $p < 0,0001$); der absolute Anstieg im Gesamtüberleben betrug 4% (95%-KI 3–6) nach fünf Jahren (von 60% auf 64%; Abb. 1). Die zusätzliche Chemotherapie führte auch zu einem besseren Ergebnis im rezidivfreien Überleben, der Zeit bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs und der Zeit bis zum Auftreten eines entfernt liegenden Rezidivs (jeweils $p < 0,001$). Ausnahmen hiervon waren vier Studienvergleiche, in denen TEGAFUR bzw. TEGAFUR/URACIL allein verabreicht worden war und in denen die Ergebnisse für alleinige Operation und Operation plus Chemotherapie vergleichbar waren.

Die zweite Metaanalyse basiert auf 13 Studienvergleichen (Tab. 1; die Daten stammen aus neun publizierten und drei nicht veröffentlichten Studien) mit 2 660 Patienten, in denen der Effekt von Operation und nachfolgender Bestrahlung mit dem von Operation plus adjuvanter Chemo- und Strahlentherapie verglichen wurde. In neun Studienvergleichen wurde die Chemotherapie vor der Strahlentherapie gegeben, in vier Vergleichen wurden beide Therapien überlappend appliziert. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,4 Jahre. Es traten 1 909 Todesfälle auf.

Auch in dieser Metaanalyse ergab sich durch die adjuvante Chemotherapie eine Verbesserung beim Gesamtüberleben (HR 0,88; 95%-KI 0,81–0,97; $p = 0,009$); das 5-Jahres-Überleben stieg auch hier um absolut 4% (von 29% auf 33%; 95%-KI 1–8; Abb. 1). Auch das rezidivfreie Überleben und die Zeit bis zum Auftreten eines lokoregionären bzw. entfernt liegenden Rezidivs konnten durch die zusätzliche Chemotherapie im Vergleich zu Operation plus Radiotherapie allein verbessert werden ($p = 0,0006$; $p = 0,008$; $p < 0,0001$).

In beiden Metaanalysen variierte das Ergebnis leicht in Abhängigkeit von den eingesetzten Chemotherapeutika, anderen Studiencharakteristika oder Patientensubgruppen.

Tab. 1. In den Studienvergleichen der beiden Metaanalysen eingesetzte Chemotherapeutika

Chemotherapeutika	Anzahl Studienvergleiche
1. Metaanalyse: Operation versus Operation plus adjuvante Chemotherapie	
Platinderivat (Cisplatin) + Vinca-Alkaloid oder Etoposid	9
Platinderivat (Cisplatin) + Vinorelbin	4
Platinderivat (Carboplatin) + Taxan (Paclitaxel)	1
Andere Platin-basierte Regime	4
Platinderivat (Cisplatin) + Vinca-Alkaloid + TEGAFUR oder URACIL/TEGAFUR	8
TEGAFUR + anderes Chemotherapeutikum (Doxorubicin, Mitomycin)	1
TEGAFUR oder URACIL/TEGAFUR	7
2. Metaanalyse: Operation plus nachfolgende Radiotherapie versus Operation plus adjuvante Chemo- und Radiotherapie	
Platinderivat + Vinca-Alkaloid oder Etoposid	8
Platinderivat + Vinorelbin	2
Andere Platin-basierte Regime	2
Platinderivat (Cisplatin) + TEGAFUR	1

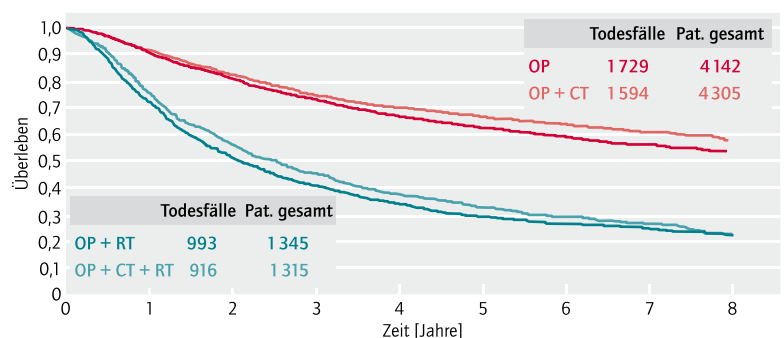
Diskussion

Patienten mit einem operablen NSCLC haben durch eine adjuvante Chemotherapie einen leichten Überlebensvorteil und zwar unabhängig davon, ob die Chemotherapie allein auf die Operation folgt oder zudem eine Radiotherapie durchgeführt wird. Das 5-Jahres-Überleben verbesserte sich in beiden Fällen um 4%.

Insgesamt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den eingesetzten Chemotherapien, ein Trend zugunsten besserer Ergebnisse bei den modernen Platin-basierten Behandlungen war aber erkennbar.

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass auch Patienten mit NSCLC im Stadium IB von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können. Für Patienten mit Stadium-IA-NSCLC konnte aus den Ergebnissen der Metaanalysen keine eindeutige Therapieempfehlung abgeleitet werden – die Subgruppe war klein



Patienten unter Risiko									
OP	4 142	3 648	3 102	2 584	2 083	1 601	841	407	148
OP + CT	4 305	3 809	3 261	2 746	2 278	1 785	936	473	165
OP + RT	1 345	956	660	503	376	282	202	141	85
OP + CT + RT	1 315	977	711	532	385	279	203	143	84

Abb. 1. Gesamtüberleben von Patienten mit operablem NSCLC nach alleiniger Operation (OP), Operation plus adjuvanter Chemotherapie (OP + CT), Operation plus Radiotherapie (OP + RT) oder Operation plus adjuvanter Chemo- und Radiotherapie (OP + CT + RT). Durch die adjuvante Chemotherapie konnte das 5-Jahres-Überleben um absolut 4% verbessert werden (von 60 auf 64% bzw. von 29 auf 33%). Die geringeren Überlebensraten bei zusätzlicher Radiotherapie sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass in den ausgewerteten Studien vor allem Patienten mit Stadium-III-NSCLC eingeschlossen waren und die Rate an inkomplett resezierten Karzinomen höher war als in den Studien ohne zusätzliche Radiotherapie.

und das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen sollten allerdings vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass in die Auswertung Studien einbezogen wurden, in denen teilweise heute nicht mehr verwendete Chemotherapien appliziert wurden. In der 2008 publizierten Analyse der LACE Collaborative Group (Pignon et al.), in der ausschließlich moderne Cisplatin-basierte Regime ausgewertet wurden, ergab sich für die adjuvante Chemotherapie ein Be-

nefit im 5-Jahres-Überleben von 5,4% (HR 0,89; $p=0,005$).

Außerdem sollte bei Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Alltag bedacht werden, dass die Einzelstudien mit eher jüngeren Patienten in überwiegend gutem Allgemeinzustand durchgeführt wurden – in den Metaanalysen waren die Patienten im Mittel 60 Jahre alt. Lediglich 12% der Patienten waren älter als 70 Jahre. Im klinischen Alltag liegt das mediane Alter von NSCLC-Patienten aber bei 70 Jahren. Auf diese Patienten sowie auf Patienten in schlechtem Allge-

meinzustand lassen sich die Ergebnisse der Metaanalysen daher nur unter Vorbehalt übertragen.

Quellen

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267–77.

Kalemkerian GP. Adjuvant therapy for non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2010;375:1230–1.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom

FOLFIRINOX verlängert Überleben auf über elf Monate

Mit Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) in der Erstlinientherapie konnte in einer französischen Phase-III-Studie eine unerwartet gute Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom erreicht werden. Die hohe Toxizität der Kombination erfordert allerdings eine sehr sorgfältige Auswahl und eine intensive Betreuung der Patienten.

In der französischen, randomisierten Phase-III-Studie PRODIGE 4/ACCORD 11 wurden bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erstlinientherapie mit Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) ($n=171$) mit einer Gemcitabin-Monotherapie ($n=171$) verglichen. Die Patienten waren in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0 oder 1) und erhielten alle zwei Wochen Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 180 mg/m² und Fluorouracil 400 mg als Bolus, dann 2400 mg/m² als 46-h-Infusion. Gemcitabin wurde in einer Dosierung von 1000 mg/m² wöchentlich über sieben Wochen gegeben, es folgte eine Woche Pause, dann weitere Zyklen über drei Wochen plus je eine Woche Pause. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, zu den sekundären

Endpunkten gehörten Ansprechraten, Toxizität, progressionsfreies Überleben und Lebensqualität.

Wie bei diesem Regime erwartet, waren Grad-3/4-Nebenwirkungen häufig. Im FOLFIRINOX-Arm kam es zu 45,7% Neutropenien Grad 3/4 ($p=0,0001$), zu 5,4% febrilen Neutropenien Grad 3/4 ($p=0,009$) und zu 9,1% Thrombopenien Grad 3/4 ($p=0,008$). Auch nicht-hämato-logische Nebenwirkungen, wie peri-

phäre Neuropathie, Erbrechen, Fatigue, Diarrhö, Alopezie oder Erhöhung der Serumtransaminasenwerte, waren in der FOLFIRINOX-Gruppe signifikant häufiger.

Das mediane Gesamtüberleben, der primäre Endpunkt, wurde durch die FOLFIRINOX-Therapie signifikant auf 11,1 Monate verlängert, in der Gemcitabin-Gruppe betrug es 6,8 Monate (Hazard-Ratio 0,57; $p<0,0001$) (Abb. 1). Nach einem Jahr lebten in der FOLFIRINOX-Gruppe noch 48,4% der Patienten, in der Gemcitabin-Gruppe noch 20,6%.

Mit FOLFIRINOX in der Erstlinientherapie konnte damit eine unerwartet gute Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom erreicht werden. Die hohe Toxizität der Kombination erfordert jedoch eine sehr sorgfältige Auswahl und eine intensive Betreuung der Patienten. Dieser Therapieansatz sollte nun in der adjuvanten Therapie untersucht werden, hier sind solche toxischen Regime eher anwendbar.

Quellen

Conroy, T. et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: final analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. Vortrag ASCO 2010, Chicago, 7. Juni 2010; *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4010).

Tempero, MA, Diskutantin, ASCO 2010, Chicago, 7. Juni 2010.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

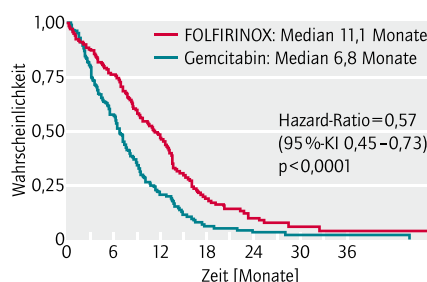


Abb. 1. PRODIGE-4/ACCORD-11-Studie: primärer Endpunkt Gesamtüberleben

Onkologie

Pazopanib – neuer Tyrosinkinasehemmer bei Nierenzellkarzinom

Der Multi-Tyrosinkinasehemmer Pazopanib (Votrient®) erweitert das Spektrum therapeutischer Optionen bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkrebs. Im Vergleich zu Placebo konnte das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert werden. Potenzielle Unterschiede im Verträglichkeitsprofil zu bisher bekannten Substanzen erweitern die Möglichkeiten bei der individuellen Therapieentscheidung. Die Studiendaten wurden bei einem von der Firma GlaxoSmithKline veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Gemeinsamen Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie im Juni 2010 in München vorgestellt. Am 15. Juni 2010 wurde Votrient® in Europa zugelassen.

In frühen Stadien des Nierenzellkarzinoms besteht durch operative Tumorentfernung die Aussicht auf Heilung. Dennoch kommt es bei etwa 20 bis 30 % der primär kurativ operierten Patienten zum Rezidiv. Bei etwa einem Drittel der Patienten liegen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen vor. Auf klassische Chemotherapien spricht das Nierenzellkarzinom schlecht an, lange Zeit war die einzige Option eine Therapie mit Zytokinen. 2006 erfolgten dann die Zulassungen von Sorafenib (Nexavar®) und Sunitinib (Sutent®), es folgten die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus (Torisel®) und Everolimus (Afinitor®) sowie der VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon (VEGF: vascular endothelial growth factor). Nun erweitert Pazopanib (Votrient®), ein oral applizierbarer Multi-Tyrosinkinasehemmer, die therapeutischen Möglichkeiten sowohl bei therapie-naiven Patienten als auch nach vorangegangener Zytokin-Therapie [1] (die Zulassung von Votrient® in Europa erfolgte am 15. Juni 2010; Red.).

Phase-III-Studie versus Placebo

Pazopanib wurde in einer doppelblinden Phase-III-Studie untersucht. Dabei wurden 435 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die entweder nicht medikamentös vorbehandelt waren (n=233) oder eine Therapie mit Zytokinen in der ersten Linie erhalten hatten (n=202), randomisiert im Verhältnis 2:1 mit Pazopanib (800 mg/d) oder Placebo behandelt. Primärer End-

punkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem Ansprechrate und Sicherheit der Therapie [2]. Die Ergebnisse zeigten für Pazopanib eine signifikante Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zu Placebo (9,2 versus 4,2 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,46; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,34–0,62; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Der Vorteil erwies sich auch in den Subgruppen mit bzw. ohne Zytokin-Vorbehandlung als signifikant (7,4 vs. 4,2 Monate; HR 0,54; 95 %-KI 0,35–0,84; $p < 0,001$ bzw. 11,1 vs. 2,8 Monate; HR 0,40; 95 %-KI 0,27–0,60; $p < 0,0001$). Die objektive Ansprechrate betrug 30 % mit Pazopanib gegenüber 3 % mit Placebo ($p < 0,001$) [2].

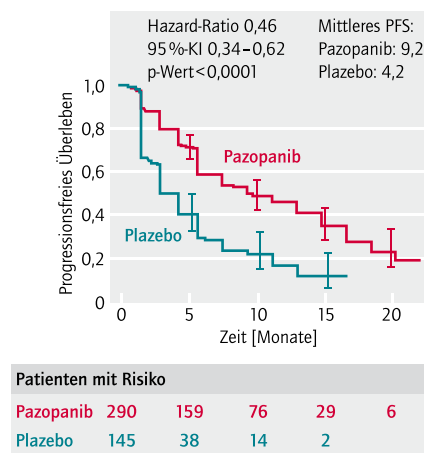


Abb. 1. Ergebnisse der Phase-III-Studie. Im Vergleich zu Placebo konnte für Pazopanib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden. 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4 waren Durchfall (4 %), Blutdrucksteigerungen (4 %) und Asthenie (3 %) sowie eine Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST), die bei bis zu 10 % der Patienten vorkam [2].

Unterschiede zu anderen Tyrosinkinasehemmern

Das Verträglichkeitsprofil stellt sich etwas anders dar, als man es von antiangiogenetisch wirkenden Tyrosinkinasehemmern kennt: Proteinurie, Thrombozytopenie, Schilddrüsenunterfunktion, Hand-Fuß-Syndrom und Mukositis/Stomatitis waren vergleichsweise selten. Im Schweregrad 3 oder 4 traten die genannten Nebenwirkungen bei weniger als 1 % der Patienten auf [2].

Der Grund dafür könnten die unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten sein. Pazopanib ist zwar wie Sunitinib und Sorafenib ein Multi-Tyrosinkinasehemmer, greift an VEGFR, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) und c-kit an, nicht aber an Flt-3 (FMS-like tyrosine kinase 3). Bei der Therapieentscheidung können die Unterschiede der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen individuell und in Abstimmung mit dem Patienten berücksichtigt werden.

Direkte Vergleichsstudie mit Sunitinib

Pazopanib und Sunitinib werden derzeit in einer weltweit angelegten direkten Vergleichsstudie (COMPARZ = Comparing the efficacy, safety and tolerability of pazopanib vs. sunitinib in first line advanced and/or metastatic renal cell carcinoma) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht. Dabei soll geprüft werden, ob Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib bei gleicher Effektivität (Nichtunterlegenheit) eine bessere Verträglichkeit aufweist. Die Zulassung von Pazopanib erfolgte unter der Auflage, dass nach Markteinführung Daten aus der abgeschlossenen Studie vorgelegt werden [1].

Ausblick

In der Behandlung des Nierenzellkarzinoms werden in Zukunft möglicherweise sequenzielle Therapiestrategien eine immer größere Rolle

spielen. Mit Pazopanib sind aufgrund des abweichenden Verträglichkeitsprofils außerdem neue Kombinations-therapien denkbar, beispielsweise mit mTOR-Hemmern [1]. Weitere Forschungsbemühungen gelten der Suche nach prädiktiven Faktoren. Für Pazopanib konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit einer bestimmten Konstellation von Faktoren (niedriges Interleukin 6, niedriger Hepatozyten-

wachstumsfaktor [HGF] und hohes E-Selectin) retrospektiv betrachtet länger progressionsfrei waren [3].

Quellen

1. Prof. Gero Kramer, Wien, Prof. Jürgen Gschwend, München, Prof. Manuela Schminding, Wien, Priv.-Doz. Margitta Retz, München. „Das Nierenzellkarzinom: Zeit für neue Fakten – neue Erfahrungen – neue Strategien.“ Satelliten-Symposium, veranstaltet von der Firma GSK im Rahmen der Gemeinsamen Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung

und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie 2010, München, 11. Juni 2010.

2. Sternberg C, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
3. Tran HT, et al. Use of a multiplatform analysis of plasma cytokines and angiogenic factors (CAFs) to identify baseline CAFs associated with pazopanib response and tumor burden in renal cell carcinoma (RCC) patients. *ASCO* 2010. Abstract 4522.

Bettina Christine Martini, Legau

Catumaxomab

Besseres Ansprechen bei immunologischer Reaktion

Patienten, die gegen den trifunktionalen murinen Antikörper Catumaxomab (Removab®) Anti-Maus-Antikörper bilden, zeigen ein signifikant verlängertes Überleben, wie eine Post-hoc-Analyse der für die Zulassung relevanten Phase-II/III-Studie zeigte, die beim ASCO 2010 als Poster präsentiert wurde.

Catumaxomab ist für die intraperitoneale Behandlung von Patienten mit malignem Aszites zugelassen. Als muriner Antikörper induziert es beim Menschen die Bildung von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA). In einer Post-hoc-Analyse der für die Zulassung relevanten Phase-II/III-Studie wurden nun die HAMA-Werte, die acht Tage nach der vierten und letzten Infusion gewonnen wurden, mit dem

klinischen Ergebnis der Untersuchung korreliert.

In der Catumaxomab-Gruppe waren 112 Patienten, in der Kontrollgruppe 50 Patienten für diese Analyse auswertbar. Acht Tage nach der letzten Catumaxomab-Gabe waren 76% der getesteten Patienten HAMA-positiv. Die HAMA-positiven Patienten zeigten ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben von 129 Tagen im Median im

Vergleich zu HAMA-negativen Patienten mit 64 Tagen im Median und zu den Patienten der Kontrollgruppe mit 62 Tagen.

Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass Patienten mit einem funktionierenden Immunsystem auf die Catumaxomab-Behandlung durch Induktion einer Immunreaktion gegen den Tumor besonders gut reagieren, was sich in einer deutlichen Verlängerung der punktionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens zeigt.

Quelle

Ott MG, et al. The trifunctional antibody catumaxomab: Correlation between immunological response and clinical outcome – New analysis of a pivotal phase II/III study. *ASCO* 2010, Chicago, 4. bis 8. Juni 2010, Poster 2551; *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 2551).

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Roflumilast: PDE-4-Inhibition als neues therapeutisches Prinzip

Mit Roflumilast (Daxas®) wurde im Juli 2010 ein neuer oraler Entzündungshemmer zur Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Roflumilast ist zur Dauertherapie bei Erwachsenen mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vorgeschichte zusätzlich zu einer bronchodilatatorischen Therapie indiziert. Bei diesen Patienten erreicht der Wirkstoff eine Reduktion der Exazerbationsrate sowie eine zusätzliche Verbesserung der Lungenfunktion. Zu beachten ist, dass Roflumilast kein direkter Bronchodilatator und daher nicht als Notfallmedikament geeignet ist. Im Rahmen eines von der Firma Nycomed veranstalteten Symposiums im Juli 2010 in Baden-Baden wurden die Daten der zulassungsrelevanten Studien vorgestellt.

An der bronchialen Entzündung bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sind neutrophile und

eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Epithelzellen und T-Lymphozyten beteiligt. Die Aktivität der Entzün-

dungszellen wird über eine Kaskade intrazellulärer biochemischer Reaktionen gesteuert. Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert Enzyme, die die Entzündungszellen in ihrer Funktion hemmen. In Entzündungszellen und strukturellen Zellen wird der cAMP-Spiegel durch das Enzym Phosphodiesterase-(PDE)-4 kontrolliert, das den Abbau von cAMP katalysiert. Der Wirkungsmechanismus von Roflumilast (Daxas®) beruht auf einer direkten Hemmung der Phosphodiesterase-4 mit nachfolgendem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration. Klinisches Korrelat dieses Mechanismus sind eine verbesserte Lungenfunktion sowie eine Reduktion der Exazerbationsrate.

Pharmakokinetik

Roflumilast verfügt über eine absolute Bioverfügbarkeit von 79% nach

einmaliger oraler Gabe von 500 µg. Die Plasmaproteinbindung von Roflumilast und seinem Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid beträgt etwa 99 bzw. 97%. Das Verteilungsvolumen der lipophilen Substanz ist mit etwa 2,9 l/kg bei einmaliger Einnahme von 500 µg groß.

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung in Phase-I- (über Cytochrom-P450-Isoenzyme, vor allem CYP3A4 und CYP1A2) und Phase-II-Reaktionen (Konjugation). Die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast beträgt ungefähr 17 Stunden, die des ebenfalls antientzündlich wirkenden Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid etwa 30 Stunden. Die Elimination erfolgt zu etwa 70% renal in Form von inaktiven Metaboliten. In einem Dosierungsbereich zwischen 250 und 1000 µg verhält sich die Pharmakokinetik von Roflumilast und seinem Hauptmetaboliten dosisproportional.

Arzneimittelinteraktionen

Es liegen keine Hinweise auf Interaktionen von Roflumilast mit dem inhalierbaren Glucocorticoid Budesonid und den inhalierbaren Beta₂-Sympathomimetika Salbutamol und Formoterol vor, die bei COPD häufig eingesetzt werden. Ebenso zeigten sich keine Wechselwirkungen mit dem Cysteinyl-Leukotrien-1-(CysLT₁)-Rezeptorantagonisten Montelukast sowie mit Digoxin, Sildenafil, Warfarin und Midazolam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin konnte eine um 8% erhöhte totale PDE-4-Hemmung festgestellt werden – eine begleitende Dauertherapie mit Theophyllin wird wegen unzureichender Datenlage nicht empfohlen.

Interaktionsstudien mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und kombinierten CYP3A4-/Cyp1A2-Inhibitoren wie Cimetidin ergaben eine deutlich verstärkte PDE-4-Hemmung. Demnach kann die gleichzeitige Einnahme dieser Substanzen zu einer erhöhten Exposition und Unverträglichkeit von Roflumilast führen. Die gleichzeitige Einnahme des Enzyminduktors Rifampicin hatte umgekehrt eine verminderte totale PDE-4-Hemmung zur Folge – bei Einnahme starker Cytochrom-P450-Induktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin oder Phenytoin kann folglich die Wirksamkeit von Roflumilast reduziert sein.

Klinische Studien

Roflumilast versus Placebo

Die Zulassung von Roflumilast basiert auf den Ergebnissen von mehreren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien, darunter die beiden einjährigen Studien M2-124 und M2-125, in die insgesamt über 3000 ehemalige oder aktuelle Raucher (mindestens 20 Packungsjahre) über 40 Jahre mit schwerer bis sehr schwerer COPD und chronischer Bronchitis eingeschlossen waren. Die Einsekundenkapazität (FEV₁) der Studienteilnehmer betrug nach Gabe eines Bronchodilatators weniger als 50% des Sollwerts. Alle Patienten hatten im vorangegangenen Jahr mindestens eine Exazerbation, die eine Glucocorticoid-Therapie und/oder einen Krankenhausaufenthalt erforderte.

Die Patienten erhielten entweder 500 µg Roflumilast oder Placebo einmal täglich oral über 52 Wochen. Des Weiteren konnte als Bedarfsmedikation ein kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum (RABA) angewendet werden. Eine bestehende Therapie mit einem langwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum (LABA) konnte fortgeführt werden, kurzwirksame Anticholinergika waren bei Patienten erlaubt, die keine LABAs einnahmen.

Primäre Studienendpunkte der beiden Doppelblindstudien waren die Reduktion der Rate mittel- und schwergradiger Exazerbationen sowie die Verbesserung der vor Anwendung eines Bronchodilatators gemessenen Einsekundenkapazität durch Roflumilast.

In beiden Studien wurden die definierten primären Endpunkte erreicht. Die gepoolte Analyse der beiden Studien ergab 1,14 mittel- bis schwergradige Exazerbationen pro Patient und Jahr unter Roflumilast im Vergleich zu 1,37 Exazerbationen unter Placebo (relative Risikoreduktion durch Roflumilast: 17%; $p < 0,0003$). Auch die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten bzw. zweiten Exazerbation konnte unter Roflumilast im Vergleich zu Placebo verlängert werden (80 vs. 71 Tage [$p = 0,0185$] bzw. 177 vs. 148 Tage [$p = 0,0014$]).

Die prä-bronchodilatatorische Einsekundenkapazität verbesserte sich unter Roflumilast um 48 ml bei einem durchschnittlichen Ausgangsvolumen von etwa einem Liter ($p < 0,0001$).

Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung eines langwirksamen Bronchodilatators

Im Rahmen von zwei weiteren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien von je sechs Monaten Dauer wurde die Wirksamkeit von Roflumilast bei gleichzeitiger Therapie mit dem langwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum Salmeterol (Studie M2-127) und dem Anticholinergikum Tiotropiumbromid (Studie M2-128) untersucht. Eingeschlossen waren insgesamt rund 1600 Patienten über 40 Jahre, ebenfalls ehemalige oder aktuelle Raucher (mindestens 10 Packungsjahre) mit mittelschwerer bis schwerer COPD. Die Einsekundenkapazität nach Gabe eines Bronchodilatators betrug 40–70% des Sollwerts. Im Gegensatz zu den beiden einjährigen Studien mussten die Patienten keine Exazerbationen in der Anamnese aufweisen.

Primärer Studienendpunkt war die Änderung der mittleren Einsekundenkapazität vor Gabe eines Bronchodilatators im Studienverlauf.

In beiden Studien konnte eine additive Wirkung von Roflumilast bestätigt werden: Bei gleichzeitiger Gabe mit Salmeterol verbesserte sich die prä-bronchodilatatorische Einsekundenkapazität um 49 ml, bei gleichzeitiger Gabe mit Tiotropiumbromid um 80 ml (jeweils $p < 0,0001$). In der Roflumilast/Salmeterol-Gruppe war der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Exazerbation signifikant geringer als in der Placebo/Salmeterol-Gruppe (11% vs. 18%; $p = 0,0015$), ebenso verhielt es sich im Trend mit Roflumilast/Tiotropiumbromid vs. Placebo/Tiotropiumbromid (11% vs. 16%; $p = 0,0867$). In der Salmeterol-Studie war die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten moderaten bis schweren Exazerbation in der Roflumilast-Gruppe signifikant länger als mit Placebo (83 vs. 71 Tage; $p = 0,0067$). In der Tiotropiumbromid-Studie war unter Roflumilast das mediane Intervall bis zur ersten leichten, mittelschweren oder schweren Exazerbation signifikant verlängert (50 vs. 37 Tage; $p = 0,0264$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In allen vier Studien waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Roflumilast häufiger als in den Kontrollgruppen (M2-124/-125: 67% vs. 62%; M2-127:

63% vs. 59%; M2-128: 46% vs. 41%). Die Nebenwirkungen traten hauptsächlich in den ersten Behandlungswochen auf und verschwanden meist im weiteren Therapieverlauf. Häufige Nebenwirkungen unter Roflumilast waren Diarrhö, Nausea, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust. Der Gewichtsverlust war bei höherem Ausgangsgewicht des Patienten größer und betrug durchschnittlich etwa 2 kg. Die meisten der Patienten mit Gewichtsverlust nahmen nach Absetzen der Therapie wieder zu.

Behandlungskosten

Die Tagestherapiekosten liegen bei Verordnung der Packungsgröße N3 (90 Filmtabletten) bei 1,90 Euro.

Fazit

Insgesamt zeigte sich in den Studien, dass der neue PDE-4-Hemmer Roflumilast als Zusatz zu einer bronchodilatatorischen Therapie die Lungenfunktion zusätzlich verbessert und die Zahl der Exazerbationen verringert. Die Number needed to treat (NNT), das heißt die Anzahl der Patienten, die zur Vermeidung einer Exazerbation ein Jahr lang therapiert werden müssen, betrug in den 12-Monatsstudien 5,29 bzw. 3,64. Dies ist für COPD-Patienten von Relevanz, da Exazerbationen die Progression der Erkrankung in besonderem Maße vorantreiben.

Quelle

- Prof. Dr. med. Helmut Teschler, Essen, Prof. Dr. Helgo Magnussen, Großhansdorf, Prof. Dr. Dr. Robert Bals, Homburg, Fachpressegespräch „Möglicher Paradigmenwechsel in der COPD-Therapie?“, Baden-Baden, 3. Juli 2010, veranstaltet von Nycomed Deutschland GmbH.
 Fachinformation Daxas®, Stand Juli 2010.
 Calverley MA, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685–94.
 Fabbri LM, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695–703.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
 Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
 Birgit Hecht
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
 Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
 Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
 Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
 Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
 Straße 722, 70329 Stuttgart